

**„Über die Wirkung von Pyridinolcarbamat (Anginin ®)
auf Blutgerinnung und Thrombolyse
bei Patienten mit obliterierender Arteriopathie.“**

Hans Meyer
—

1971
—

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

" Über die Wirkung von Pyridinolcarbamat (Anginin[®]) auf Blutgerinnung und Thrombolyse bei Patienten mit obliterierender Arterio-
riopathie. "

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde
verfasst und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig -Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Hans Meyer
aus Freiburg im Breisgau
München 1971



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. GOOSSENS
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. SEITZ
Dekan: Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 27.7.71

Meinen Eltern gewidmet,
die mir das Studium
ermöglicht haben.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A	Einleitung
B	Literatur
I.	Thrombolytika - Fibrinolytika
II.	Pyridinolcarbamate
1.	Entwicklung
	Wirkungsmechanismus
	Pharmakologie
2.	Literatur über Pyridinolcarbamate
C	Experimenteller Teil
I.	Material und Methodik
1.	Material
a.	Lösungen und Substanzen
b.	Geräte
2.	Methoden
II.	Eigene Untersuchungen
1.	Versuchsordnung
2.	Dosierung
3.	Tests
III.	Kasuistik
D	Diskussion
E	Zusammenfassung
F	Literaturverzeichnis

A Einleitung

Gefäss- und Kreislaufkrankheiten, unter diesen besonders die Atherosklerose, nehmen mit steigender Lebenserwartung einen immer grösser werdenden Raum ein. Schon heute stirbt fast jeder dritte Mensch in unserem Land an dieser Krankheit. Es liegt daher auf der Hand, wenn versucht wird, besser wirksame Pharmaka zu finden. Leider werden die bisher verwendeten Medikamente nicht allen Anforderungen gerecht. Auf ein in Japan entwickeltes Präparat - Pyridinolcarbamat (P.), in Japan als Anginin [®] seit 1966 im Handel - wurden daher grosse Hoffnungen gesetzt.

In dieser Arbeit sollte die Teilfrage untersucht werden, welche Auswirkungen P. auf die Blutgerinnung und besonders die Thrombolyse bei 12 an Gefässverschlüssen der unteren Extremitäten erkrankten Patienten hatte, da dem Präparat u.a. thrombolytische Eigenschaften zugeschrieben werden. [†]) (44,51,49 u.a.). Insgesamt wurden pro Patient sechs Blutabnahmen entnommen, wobei acht Gerinnungs- und Lysetests durchgeführt wurden. Parallel hierzu wurde von einem zweiten Team (53) die Thrombozytenveränderungen untersucht, die Viskosität bestimmt, ein Gehetest durchgeführt und jeweils ein Ruhe- und Belastungsscillogramm gemacht. Von jedem Patienten wurde am Anfang und Schluss der Behandlung ein Arteriogramm angefertigt.

[†]) Die KALI-Chemie AG war so freundlich entsprechende Versuchsmengen zur Verfügung zu stellen.

B Literatur

I. Thrombolytika-Fibrinolytika

Während die Antikoagulantientherapie vorwiegend zur Prophylaxe thromboembolischer Krankheiten dient und deren Fortschreiten verhindert, wird durch fibrinolytisch wirksame Substanzen eine mehr kausale Therapie ermöglicht, die eine restitutio ad integrum anstrebt.

Nach PERLICK (39) sind Thrombolytika und Fibrinolytika als die überragenden Pharmaka zur Behandlung der akuten Thromboembolischen Gefässkrankheiten anzusehen, da sie ~~als~~ Mittel zur Durchführung einer unmittelbaren Kausaltherapie der frischen Thrombose und Embolie darstellen.

Der Wirkungsmechanismus ist durch zahlreiche Untersuchungen weitgehend geklärt (3,13,19,27 u.a.). Durch Aktivatoren wird das im Blut vorhandene Plasminogen in Plasmin übergeführt. Das Plasmin bewirkt die Aufspaltung des Fibrins in lösliche Spaltprodukte, also die Fibrino- bzw. Thrombolyse. Hierbei unterscheidet man eine äussere (exogene) von einer inneren (endogenen) Lyse.

Fibrinolytika bzw. Thrombolytika werden in direkte und indirekte eingeteilt. Es ist zu beachten, dass Fibrinolyse mit Thrombolyse keineswegs identisch ist. Unter Fibrinolyse versteht man den Abbau von reinem Fibrin, unter Thrombolyse den von Thromben, also einer Mischung von Fibrin mit anderen Blutbestandteilen vor allem auch Formelementen.

1. Direkte Fibrinolytika/Thrombolytika

Zu den direkten Fibrinolytika/Thrombolytika gehören das Plasmin, Urokinase, Aspergillin-O, Thrombin-E und vor allem die Streptokinase (SK), welche bisher die grösste klinische Bedeutung erlangt hat.

SK ist ein Enzym hämolysierender Streptokokken. Als Bakterienprodukt stellt sie ein Antigen dar, führt also zur Bildung von Antikörpern. Wegen der Sensibilisierungsgefahr ist eine wiederholte SK-Therapie innerhalb 1/2 Jahres nicht möglich. Vor jeder SK-Anwendung sollte die SK-Resistenz und die SK-Toleranz bestimmt werden

(FISCHBACHER 5, STACHER und BÖHNEL 45). Kontraindiziert sind demnach Fälle mit vorausgegangenen Streptokokken-Infektionen, die einen hohen Antigentiter aufweisen, ausserdem Gefässläsionen infolge Ulcera, Tumoren, Operationen, arterielle Punktionen (z.B. Arteriographie). OHLER (36) stellt noch die hämorrhagischen Diathesen, hochgradige Gefäss-Sklerose und die Hypertonie mit Blutdruck über 180/110 daneben, weil es während der SK-Therapie zeitweise zu erheblicher Hypokoagulabilität kommen kann. Die meisten Autoren sahen bisher bei einem Thrombus, der länger als 5 Tage besteht, wenig Chance mehr für eine Lyse, während GOTTLOB und BLÜMEL (12) diese Grenze auf ein Jahr ausdehnten.

Als wesentliche Nebenwirkung sieht OHLER (37) die unerwünschte Blutungsneigung während der SK-Behandlung an ähnlich wie bei der Antikoagulantien-Therapie. MARTIN (26) weist auf die erhöhte Thrombose-Gefahr im Anschluss an die SK-Ther. hin. Er führt das auf die Hyperkoagulabilität des Blutes mit Verkürzung der Vollblutrecalcifizierungszeit und der partiellen Thromboplastinzeit zurück. Mit zahlreichen anderen Autoren fordert er daher unbedingt Nachbehandlung mit Antikoagulantien. HESS und GOOSSENS (17) weisen darauf hin, dass durch einen Kollateralkreislauf eine Minimaldurchblutung gewährleistet sein sollte, um das Medikament an den Ort der Thrombose heranzuführen.

Die SK-Therapie ist leider noch sehr teuer und wie oben angedeutet mit einigen Nachteilen behaftet, weswegen ihr Grenzen gesetzt sind.

Plasminpräparate haben sich bisher vor allem in Kombination mit SK bewährt, wobei noch offen ist, ob die alleinige Verabfolgung von SK nicht ebenso wirksam ist.

Urokinase, eine Fibrinokinase des Urins, entfaltet bei entsprechender Dosis ebenso wie SK eine rasche und intensive Umwandlung des Plasminogens in Plasmin, so dass eine hohe proteolytische Aktivität des Blutes hervorgerufen wird. Zugleich bewirken die Fibrin-Fibrinogen-Abbaupolypeptide, die sog. Split-Produkte, eine ausgeprägte mitunter extreme Hemmung der Fibrinogen-Fibrin-Polymerisation, der spezifischen Thrombinwirkung und der Thromboplastinentstehung.

Urokinase wäre jedoch theoretisch der idealere Aktivator, da sie weniger antigene Eigenschaften besitzt als SK. Aspergillin-O, ein Fibrinolytikum aus Pilzextrakt, und Thrombin-E haben sich bisher in der Klinik noch nicht bewährt.

2. Indirekte Fibrinolytika/Thrombolytika

Bei den indirekt wirkenden Thrombolytika oder Thrombolytika 2.Ordnung, welche ebenso wie die SK als Plasminogen-Aktivatoren wirken und nur in vivo wirksam werden, unterscheiden wir:

1. Pyrogene Substanzen (z.B. Typhusvaccine, Lipopolysaccharide)
2. Gefäß- und nervalwirksame Substanzen (Nikotinsäure-derivate, Acetylcholin, Adrenalin u.a.)
3. Heparin, Heparinoide und saure Mukopolysaccharide.

Es liegt in der Natur der Pyrogene, dass sie zu Fieber, Blutdrucksenkung und Reizleukozytose führen. Diese Nebenwirkungen lassen sie für die Praxis ausscheiden.

In der zweiten Gruppe haben sich klinisch nur die Nikotinsäure (derivate) bewährt, wobei die Wirkung allerdings nur sehr kurz anhält. (EGLI u. KLENSCH 4, GOOSSENS 10). Nach wiederholten Injektionen lässt der lysesteigernde Effekt nach, ja sogar eine Art refraktäres Verhalten soll auftreten. (GOOSSENS 10, u.a.). Nach STAMM (46) ist die therapeutische Wirkung der indirekten Fibrinolytika wie Pyrogene, Nikotinsäure und Derivate nicht erwiesen, vielmehr werden Thrombose und Embolieresezidive u.U. gefördert.

Heparin und Heparinoide bewirken eine allerdings geringe, therapeutisch kaum ins Gewicht fallende, Zunahme des Fibrinolysepotentials. Im Gegensatz zu den peroralen Kumin- und Indandionderivaten (als Vertreter der Antikoagulantien) wirkt Heparin nach i.v.-Zufuhr sofort gerinnungshemmend, man spricht dabei von einem Sofortantithrombotikum. Die gerinnungsphysiologische Hemmwirkung von Heparin ist polyvalent, d.h. die Reaktionen der Vorphase sowie der ersten und zweiten Gerinnungsphase werden entscheidend beeinflusst, so insbesondere die Aktivität des

Thrombins, des Blut- und Gewebsthromboplastins und die Reaktionen bei der unmittelbaren Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin. Schliesslich fördert es, wie erwähnt, die fibrinolytischen Reaktionen des Blutes. Im System von Fibrinogen und Thrombin tritt Heparin aufgrund seiner starker negativen Ladungen als kompetitiver Hemmkörper des Thrombins auf. Zu beachten ist, dass unterschwellige Dosen von Heparin in vivo zu einer Verkürzung der Gerinnungszeit führen können, also einen paradoxen Effekt auslösen (PERLICK 39). Ebenso kann nach Abklingen grosser Dosen ein sog. Rebound-Effekt, d.h. ein Rückprall-Effekt mit verkürzter Gerinnungszeit auftreten (GOOSSENS 9).

Obwohl Heparin eines der wirksamsten Antithrombotika darstellt, ist seine klinische Anwendung doch durch eine Reihe von Nebenwirkungen und aufgetretenen Komplikationen begrenzt. Die Wirkung auf Gerinnungsthromben ist zwar gesichert, die auf Abscheidungsthromben dagegen umstritten. Eine Langzeitbehandlung von mehr als 14 Tagen ist kaum möglich.

Auf die chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten der Thrombose kann hier nicht eingegangen werden. Auch sie finden naturgemäss ihre Grenzen in den kleineren Gefässen.

Ein peroral anwendbares Mittel zur Thrombolyse wäre demnach besonders zur Dauerbehandlung das ideale Therapeutikum. Auf der Suche nach einem solchen Medikament wurde nun das Pyridinolcarbamat angepriesen, das u.a. die fibrinolytische Aktivität des Blutes erhöhen soll.

II. Pyridinolcarbamat (Anginin ^(R))

1. Pyridinolcarbamat (P) wurde 1962 von T. SHIMAMOTO in Japan entwickelt. Bei seinen Untersuchungen ging er von der ersten Phase der Atherosklerose-Entstehung aus, dem initialen fettfreien Intima-Ödem in der Arterienwand. Hier versuchte er durch eine gezielte Therapie einzugreifen, um damit ein Fortschreiten der Atherosklerose zu verhindern. Durch seine elektronenmikroskopische Entdeckung der Interzellularbrücken des Gefäßendothels hatte er "den Hauptweg, auf dem Nährstoffe und auch atheromatöses Material in die subendothelialen Räume gelangen" (42) gefunden. "Nach Vorbehandlung mit Cholesterin oder Epinephrin erschienen die Endothelfalten unregelmässiger, die Zellen sind geschwollen, die Brücken verdickt und verlängert." (43) Es resultiert die ödematöse Schwellung des Endothels und vor allem die ödematöse Durchtränkung der subendothelialen Räume. Ebenso wie Cholesterin und Epinephrin können auch Bradykinin, Serotonin, Histamin, Angiotensin u.a. Stoffe, aber auch Nikotin-Inhalation oder mechanische Reize zu diesen Symptomen führen. Die weiteren Folgen des akuten Bildes sind Infiltration und Stagnation seröser Flüssigkeiten, die abstossende Funktion der Endothelien gegenüber Plättchen und Leukocyten geht verloren, so dass geformte Bestandteile an der Endotheloberfläche haften können. Nach Vorbehandlung mit P. treten diese Veränderungen überhaupt nicht oder nur minimal in Erscheinung. Angriffspunkt von P. scheint demnach die interendothelialen Protoplasmabrücken zu sein, indem es massgeblich die Permeabilität der Gefäßwand, vor allem im Bereich der vasa vasorum beeinflusst. Experimentell konnte der protektive und therapeutische Effekt von P. gegenüber der Atherombildung, der fettigen hyalinen oder fibrinoiden Degeneration der Gefäßwand und gegenüber Nekrosen nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass Ödem, Exsudat und fettige Substanzen aus athero-

matösen Bereichen entfernt und atheromatöse Massen durch regenerierende glatte Muskelfasern ersetzt werden konnten. Es verstärkt ausserdem die enzymatische Aktivität einiger glukolytischer Fermente. Es hat keine vasodilatatorischen oder serumcholesterinsenkenden Eigenschaften und besitzt eine ausgeprägte Antibradykininwirkung. Pharmakologisch gehört es daher zu den Kininantagonisten. (42,43)

Chemie: 2,6-bis-(Methyl)-carbamoyloxymethyl-pyridin

Summenformel : $C_{11}H_{15}N_3O_4$

Strukturformel :



Molekulargewicht : 253,26

Toxikologie

LD₅₀ von P. beim Hund beträgt 1000 mg/kg per os.

Kaninchen 4200 mg/kg, Ratte 5000 mg/kg.

Zehnwöchige Verabreichung von 300 mg/kg beim Hund zeigten keine pathologischen Befunde, ebenso gab es keinen Anhalt für teratogene Eigenschaften bei trächtigen Mäusen, Ratten und Kaninchen.

Resorption und Ausscheidung

P. wird vom Gastrointestinaltrakt schnell resorbiert. 0,5 mg ergeben beim Menschen einen Blutspiegel von 31-34 µg/ml. Die Konzentration von mehr als 10 µg/ml bleibt für 16-24 Stunden erhalten.

Ausscheidung erfolgt über Urin und Stuhl.

Dosis

Als optimale Dosierung wird 1500 mg tgl. (= 3 x 2 Tabl. à 250 mg) angegeben, wobei die Behandlung über mindestens 6 - 30 Wochen gehen sollte.

2. Literatur über Pyridinolcarbamat

Die über P. zur Verfügung stehende Literatur kommt naturgemäss zum grössten Teil aus Japan. Die ersten Erfahrungsberichte auf dem Symposium über Atherogenese, Thrombogenese und P.-Behandlung in Tokio 1969 waren überaus erfolgversprechend. So berichtet SHIMAMOTO (42), dass P. bei der telexperimentellen Atherosklerose eine vorbeugende und heilende Wirkung hat.

De OLIVEIRA (38) fand heraus, dass P. die reine Atherosklerose bei Küken zwar nicht verhindert aber die patholog. Veränderungen verzögert. "P. hemmt die Lipidmobilisierung oder hat einen fördernden Einfluss auf die Veresterung der freien Fettsäuren. Dies geschieht ohne Einfluss auf den Glucose Spiegel oder auf das zirkulierende Insulin." (11, GOTO) KAMIYA (20) berichtet von einem Patienten mit M. Buerger mit Nekrosen und Ulcera an den Fingern. Nach zwei Wochen P.-Ther. 1500 mg/tgl. kam es zum Abstossen der Nekrosen mit guten Granulationen. Bei experimenteller Verbrennung im Tierversuch setzte die Heilung früher ein als in der unbehandelten Kontrolle. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen (52). Von weiteren erfolgreichen Behandlungen mit P. berichten (34) bei leprösem Ulcus der Fuss-Sohle, (24) bei Aortitis und Aortenbogen-Syndrom. (22) von cerebraler Durchblutungsförderung um 27% bei gleichzeitigem Rückgang des Gefässwiderstandes. (50) bei cerebraler Atherosklerose und bei akuten zentralen Gefässverschlüssen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen (2,6,14,20,32); (30) bei Koronarerkrankungen: Angina pectoris, Myocardinfarkt, Koronarsklerose. Ebenso (1,22) (33) bei thrombo-hämorrhagischen Erkrankungen des Auges. (31) bei Glaukom. (35) bei vasculär bedingten Erkrankungen des Auges. (47) bei diabetischen Netzhauterkrankungen.

Für unsere spezielle Fragestellung waren vor allem die Ergebnisse über Thrombolyse/Fibrinolyse und Auswirkungen auf die Blutgerinnung von Bedeutung. So berichtet HENRY (14) über die Wirkung von P. auf einzelne Blutgerinnungsfaktoren :

"P. hatte in vitro und in vivo keinen Effekt auf die Gerinn-

barkeit des Blutes. Es beeinflusst auch nicht die Plättchen-adhäsivität. Im menschlichen Plasma wurden untersucht:

Recalcifizierungszeit, Accelerator-Globulin, Euglobulin-Lysezeit, Prothrombinzeit, PTT, Fibrinogen und TEG." MIYAO (29) kam zu gleichen Ergebnissen, er fand keine Veränderung der Gerinnungszeit und der fibrinolytischen Aktivität.

Im Gegensatz hierzu stellte PIQK (40) eine Beeinflussung des Gerinnungssystems bei der experimentellen Atherosklerose von Hähnchen fest. De SOLDATI u.a. (44) behandelten 30 Patienten mit Atherosclerosis obliterans mit P. ohne Nebenwirkungen, wobei nach folgenden Kriterien beurteilt wurde: Periphere Durchströmung, Claudicatio-Gehstrecke, Symptomatologie in Ruhe, peripherer Puls, Oscillometrie, Blutgerinnungsstatus. In 84% berichten sie von Verbesserungen der Gehstrecke, in 88% von subjektiver Besserung des Kältegefühls und des Ruheschmerzes, während die Aortogramme zu 30% Verbesserungen zeigten. Zeichen von Hypokoagulabilität im Test waren statistisch nicht gesichert. URABE (51) berichtet über 1000 an Gefässverschlüssen der Extremitäten erkrankten Patienten. Die Zeitdauer bis zum Auftreten erster Verbesserungen waren bei

Schmerz, Kältegefühl	2-3 Tage
Verfärbung, Zyanose, Schwellung	2 Wochen
Ulcus: Heilungsbeginn nach	7-10 Tagen
Komplette Heilung nach	1-3 Monaten
Verbesserung der Gehstrecke	5-12 Wochen
Verbesserung im Arteriogramm	2-9 Monaten
Verb. im Plethysmogramm nach	2,5-4,5 Monaten

Bei einer Kurzzeitbehandlung von weniger als 2 Monaten gab es gute Behandlungsergebnisse bei chron. Gefässverschlüssen von 320 Patienten in 74,1% (51). Als Nebenwirkungen gibt er an: Magen - Darm-Störungen, Appetitlosigkeit, Übelkeit mit Erbrechen (13%). Ausserdem Schwindel, Benommenheit und Palpitationen.

T. TASHIRO (49) behandelte 226 Fälle von arteriellen Verschlusskrankheiten mit P. 166 mal lautete sein Ergebnis gut bis sehr gut, während nur 60 negativ waren.

Diese doch insgesamt recht ermutigenden ersten Erfahrungen über Pyridinolcarbamat liessen es uns für angebracht erscheinen, verschiedene Wirkungen dieses Präparates nachzuprüfen.

C Experimenteller Teil

I. Material und Methodik

1. Material

a) Verwendete Lösungen und Substanzen

Für die Globalgerinnungstests

- Thromboplastin Roche
- Aceton, Äther, Calcium-Chlorid, Natrium-Citrat, aqua dest. u.a.

Für die Clot-Lysis-Time nach FEARNLEY

- Diäthylbarbituracetat-Puffer P_H 6,7 + 7,6 z.gl.Tln.
- Testthrombin

Für die Standard-Fibrin-Papierlyse (SFP) nach GOOSSENS (7)

- Natrium-Citrat 3,8%

Veronal-HCl-Puffer 0,05 mol P_H 7,3

- Amidoschwarz (10 B Merck)

Elphor-Entfärber (Methanol 900 ml + 100 ml Eisessig)

- NaOH n/10

b) Geräte

- Thrombelastograph mit Zubehör (Hellige)
- Sterilisator, Brutschrank 37° C, Wasserbad 37° C
- Zentrifuge, Analysenwaage, Rüttler oder Wippe
- Auswertgerät "Elphor Integrator" oder Photometer "Eppendorf"
- Automat. Pipette, Papierschneidemaschine
- versch. Kleingerät wie: Einmalspritzen - Kanülen, Pipetten, Reagenzgläser, Glasschalen, u.a.m.

2. Verwendete Methoden

1. Thromboplastinzeit mod. nach QUICK-LEHMANN ("Quick")
2. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)
3. Recalcifizierungszeit nach HOWELL (Recal)
4. Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (Thro)
5. Fibrinogen gravimetrisch nach GRAM
6. Spontan-Fibrinolyse (Clot-lysis-time nach FEARNLEY)
7. Standard-Fibrin-Papier-Lyse nach GOOSSENS (SFP)
8. TEG nach HARTERT

Von 1. - 4. wurden Dreifach-Bestimmungen gemacht, bei Abweichung von über 10% von $\bar{x}$ fünffach, wobei die zwei Extremwerte

(+ und -) verworfen wurden.

Es wurde jeweils das sog. Mischplasma (MP) mitbestimmt, das von ca. 10 gesunden Versuchspersonen (VP) gewonnen wurde. Hierdurch konnten Reagenzbedingte Abweichungen erkannt werden.

ad 5. Einfachbestimmung ohne MP

ad 6. Zweifachbestimmung mit MP

ad 7. Zweifachbestimmung mit MP

Kurze Beschreibung der Methode.

Chromatographiepapier wird mit Fibrinogenlösung imprägniert, wobei das Fibrinogen mittels Thrombin in Fibrin umgewandelt wird. Die getrockneten Standard-Fibrin-Papier-Streifen (SFP) werden in der auf fibrinolytische Aktivität zu prüfenden Testlösung (hier 1 ml Citratplasma 1:5) zusammen mit 6,5 ml Veronalpuffer 20 Stunden bei 37° C im Brutschrank inkubiert. Danach Weiterbehandlung des SFP etwa analog dem Vorgang bei der Elektrophorese: Wässerung, Färbung mit Amidoschwarz, Entfärbung mit Methanol-Eisessig und Messung der Extinktion im automatischen Auswertgerät. (Näheres s. GOOSSENS (7) "Standardisierte Fibrinolysebestimmung.")

Berechnung der prozentualen Lyse nach der Formel:

$$\text{Lyse \%} = 100 - \frac{\text{Lyse E} - \text{Papier E}}{\text{Norm E} - \text{Papier E}} \times 100$$

Lyse E = Extinktion (E) des inkubierten Fibrinpapiers (SFP)

Norm E = E des in Norm-Plasma inkubierten SFP = 0% Lyse

Papier E = E des Papiers ohne Fibrin (Leerwert = 100% Lyse)

Da die Versuchsreihe bereits anlief, ohne dass von den ersten 6 Patienten der Leerwert vor Medikation bestimmt werden konnte, auf den die Lysewerte der Kontrolluntersuchungen bezogen werden sollten, wurden hier die Lysewerte mit Bezug auf das jeweilige MP ausgerechnet.

ad 8. Mittels TEG wurde durch Zweifachbestimmungen mit MP die Reaktionszeit r, die Gerinnselbildungszeit k, die Reaktions- plus Thrombusbildungszeit r+k und die maximale Thrombuselastizität m_E bestimmt.

Alle Tests wurden mit Citrat-Plasma 1:5 durchgeführt (1 Teil Citrat, 4 Teile Blut)

Die Standardabweichung (S) wurde nach der Formel:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad \text{berechnet}$$

Σ = Summe

x = Jeweiliger Messwert

$\bar{x}$ = arithmetisches Mittel

n = Anzahl der Messungen

Die Signifikanz wurde nach dem t-Test berechnet (STUDENT).

II. Eigene Untersuchungen

1. Versuchsanordnung

Vor Beginn der P.-Therapie wurde von jedem Patienten ein Angiogramm und der Leerwert der einzelnen Tests bestimmt. (1.Messung)

Nach 1. Woche erfolgte die erste Kontrolle	2. "-
Nach 4 Wochen die zweite	3. "-
Nach 7 Wochen die dritte	4. "-
Nach 10 die vierte	5. "-
Nach 12 Wochen die fünfte und letzte mit einem abschliessenden Angiogramm.	6. "-

2. Dosierung

Am 1. Tag 3 x 1 Tbl. = 750 mg

Folgend 3 x 2 (1500 mg) bis zum Behandlungsende

3. Tests

1. Quick (% und sec)

Die Bestimmungen der Thromboplastinzeit nach Quick (Tab.1) ergaben bei 5 Patienten (Fall 1,3,5,6,12) eine leichte Verkürzung bezogen auf den Ausgangswert (Leerwert). Bei 4 VP eine Verlängerung (4,9,10,11). Die restlichen 3 (2,7,8) blieben fast unverändert.

Die Mittelwerte ($\bar{x}$) aller VP verkürzten sich nicht signifikant von 11,8 "(75%) auf 11,2" (86%), wobei zu bemerken ist, dass sich gleichzeitig auch die MP- $\bar{x}$ -Werte von 11,3 "(80%) auf 10,8" (92%) verkürzten.

Der Normbereich liegt zwischen 70 und 100%.

2. PTT

Durch die Partielle Thromboplastinzeit wird der Einfluss der Faktoren V, VIII, IX, X, XIII auf die 1., 2. und dritte Gerinnungsphase ermittelt. Der Durchschnittswert beim Gesunden liegt zwischen 40 und 60 sec.

7 Patienten (1,2,4,7,9,10,11) zeigten im Verlauf der Kontrolluntersuchungen eine leichte Zunahme der PTT-Werte, 4 eine Abnahme (3,5,8,12), während eine VP nahezu unverändert blieb.

Die $\bar{x}$ -Werte der VP stiegen nicht signifikant an.

Tab. 1 Quick %

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	95	98	100	100	100	—
MP	82	92	96	89	84	—
2 J.S.	100	100	100	98	98	98
MP	82	84	100	100	78	89
3 R.L.	74	72	94	—	86	100
MP	78	92	100	—	84	97
4 I.Z.	100	100	98	92	97	82
MP	82	100	96	92	60	89
5 A.G.	62	60	66	89	71	77
MP	82	92	96	89	84	82
6 L.K.	59	62	70	74	80	79
MP	86	92	82	100	81	97
7 W.H.	80	100	90	48	82	—
MP	90	100	84	92	60	—
8 A.S.	90	86	88	95	79	95
MP	100	100	96	89	84	89
9 W.E.	92	86	86	98	78	77
MP	100	98	100	95	60	89
10 K.R.	84	82	77	77	73	—
MP	100	96	100	78	89	—
11 K.B.	89	74	89	68	—	—
MP	89	8	100	85	—	—
12 F.W.	79	84	84	97	100	100
MP	81	81	78	97	97	97
$\bar{x}$	83 ⁺¹⁷ ₋₂₄	83 ⁺¹⁷ ₋₂₃	87 ⁺¹³ ₋₂₁	85 ⁺¹⁵ ₋₃₂	86 ⁺¹⁴ ₋₁₅	89 ⁺¹¹ ₋₁₂
S	88 ⁺¹² ₋₇	89 ⁺¹¹ ₋₂₈	94 ⁺⁶ ₋₁₅	92 ⁺⁸ ₋₁₄	81 ⁺¹⁶ ₋₂₁	92 ⁺⁵ ₋₁₀
VP	14	15	12	16	10	10

Tabelle 1 gibt die Thromboplastinzeit (Quick) in Prozent wieder.

1-12: Werte der Patienten mit Mischplasmen.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel mit Streubreite.

S: Standardabweichung.

Tab. 2 PT1

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	50,2	55,0	—	54,9	53,8	—
MP	58,1	55,3	52,2	52,2	53,1	—
2 J.S.	50,5	50,9	49,1	49,4	57,2	54,4
MP	58,1	48,8	48,4	47,2	54,1	51,4
3 R.L.	50,5	48,1	47,6	—	52,1	42,2
MP	58,1	55,3	52,2	52,2	53,0	39,0
4 I.Z.	46,9	50,5	45,8	47,0	55,2	50,4
MP	56,4	47,9	53,2	39,3	53,2	54,1
5 A.G.	59,0	58,9	67,4	51,3	49,8	52,6
MP	56,4	55,8	53,2	52,2	53,0	52,4
6 L.K.	49,5	52,4	52,6	46,9	49,1	48,3
MP	52,7	55,3	56,7	46,6	52,8	47,2
7 W.H.	47,3	48,6	50,8	53,5	54,8	—
MP	48,1	52,2	55,3	59,3	53,2	—
8 A.S.	57,7	45,6	55,8	56,2	52,5	53,6
MP	55,0	48,0	53,2	52,2	53,0	50,3
9 W.E.	47,0	49,5	44,5	50,1	56,5	53,2
MP	47,9	53,2	46,3	45,3	53,2	54,1
10 K.R.	52,2	58,0	49,6	57,6	56,6	—
MP	47,9	53,2	47,6	54,0	51,4	—
11 K.B.	46,9	51,6	51,6	50,6	—	—
MP	50,1	52,8	54,0	51,4	—	—
12 F.W.	51,2	54,4	52,1	48,1	45,0	51,4
MP	52,8	53,2	54,0	47,2	38,8	54,0
$\bar{x}$ VP	51,1 ^{+7,9} _{-4,2}	52,2 ^{+7,7} _{-6,6}	51,4 ⁺¹⁶ _{-5,1}	50,3 ^{+7,3} _{-3,4}	53,2 ⁺⁴ _{-8,2}	50,7 ^{+3,7} _{-8,5}
MP	52,8 ^{+5,3} _{-4,9}	51,9 ^{+3,9} ₋₄	51,7 ⁺⁵ _{-5,4}	50,2 ^{+9,1} _{-4,9}	50,5 ^{+3,6} _{-11,7}	49,7 ^{+4,4} _{-10,7}
S VP	4,1	4,0	6,2	3,9	3,7	4,0

Tabelle 2 gibt die partielle Thromboplastinzeit in Sekunden wieder.

1-12: Werte der Patienten mit Mischplasmen.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel mit Streubreite.

S: Standardabweichung.

3. Rekalcifizierungszeit (Tab. 3)

Die Gerinnungszeit wurde mittels der Rekalcifizierungszeit nach HOWELL gemessen. Sie ergab bei 9 VP eine Abnahme (1,2,3,5,6,7,8,9,10), davon 2 erheblich (3,5). Bei zwei VP (11,12) nahm die gestoppte Zeit geringfügig zu, während sie bei einem (4) im Mittel gleich blieb. Dementsprechend nahmen auch die $\bar{x}$ -Werte von 140 über 118 - 119 - 118 ab, um wieder über 124 auf 130 sec anzu- steigen. (nicht signifikant) Die Streuung der VP-Werte lag mit 2 Ausnahmen (69 und 181) zwischen 100 und 160 die der MP zwischen 106 und 170. Die arithmetischen Mittelwerte der VP lagen zwischen 5 und 17 sec unter denen der MP.

4. Thrombinzeit (Tab. 4)

Durch die Plasma-Thrombinzeit werden die Störungen der 2. Phase der Blutgerinnung festgestellt bzw. die Thrombin-Inhibitor-Aktivität des Plasmas.

Die Patienten zeigten Werte zwischen 26,2 und 14,5 sec, die der MP zwischen 24,9 und 14,7 (Normalwerte: 18-25) 9 mal registrierten wir eine Verkürzung der Thrombinzeit davon eine (11) erheblich. (MP 8 x), 3 mal unverändert (2,3,12).

Die $\bar{x}$ -Werte der VP nahmen von 20,5 auf 17,4 sec ab $\bar{x}$ -MP von 19,9 auf 17,0. (nicht signifikant)

Tab. 3 Recalcifizierungszeit

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	128	129	104	104	123	—
MP	170	130	128	110	159	—
2 J.S.	125	102	111	110	111	131
MP	170	106	139	149	124	156
3 R.L.	159	114	113	—	130	97
MP	170	130	128	—	159	108
4 I.Z.	128	126	109	107	117	152
MP	130	154	125	127	130	160
5 A.G.	181	111	138	69	107	116
MP	130	130	128	110	159	136
6 L.K.	149	130	139	139	117	128
MP	131	130	144	119	127	131
7 W.H.	137	106	104	113	117	—
MP	168	128	128	128	130	—
8 A.S.	143	141	112	125	127	130
MP	145	154	125	110	159	156
9 W.E.	145	129	122	114	113	161
MP	154	125	119	131	130	150
10 K.R.	132	106	114	110	148	—
MP	154	125	149	124	156	—
11 K.B.	99	105	138	138	—	—
MP	135	127	124	156	—	—
12 F.W.	121	110	111	137	150	122
MP	127	130	124	131	108	140
$\bar{x}$ VP	140 ⁺⁴¹ ₋₄₁	118 ⁺²³ ₋₁₆	119 ⁺²⁰ ₋₁₅	118 ⁺²¹ ₋₄₉	124 ⁺²⁶ ₋₁₇	130 ⁺³¹ ₋₃₃
MP	145 ⁺²⁵ ₋₁₈	129 ⁺²⁵ ₋₂₃	132 ⁺¹⁷ ₋₁₃	135 ⁺³² ₋₂₅	134 ⁺²⁵ ₋₂₆	140 ⁺²⁰ ₋₃₂
S VP	21	14	13	20	14	20

Tabelle 3 gibt die Recalcifizierungszeit in Sekunden wieder.

1-12: Patienten mit Mischplasmen.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel mit Streubreite.

S: Standardabweichung.

Tab. 4 Thrombinzeit

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	20,0	20,3	20,2	22,3	17,7	—
MP	24,9	22,2	18,2	23,6	17,3	—
2 J.S.	18,1	16,7	17,6	17,6	15,7	16,7
MP	24,9	17,9	16,3	16,3	15,4	17,8
3 R.L.	17,8	20,8	18,3	—	16,8	17,1
MP	24,9	22,1	18,2	—	17,3	15,1
4 I.Z.	21,2	21,6	16,4	17,5	15,2	17,2
MP	22,3	21,1	16,8	19,3	18,2	15,5
5 A.G.	24,3	24,5	22,2	23,2	18,3	20,1
MP	22,3	22,2	18,2	23,6	17,3	18,4
6 L.K.	23,0	23,7	18,7	19,1	15,9	16,4
MP	23,4	22,1	20,6	20,9	15,6	16,4
7 W.H.	18,3	19,0	15,8	18,6	15,4	—
MP	18,0	18,2	14,7	19,3	18,2	—
8 A.S.	20,6	23,2	18,7	21,4	15,9	16,4
MP	18,5	21,1	17,1	23,6	17,7	18,3
9 W.E.	21,3	17,5	19,8	21,9	16,4	18,7
MP	21,1	17,1	20,9	15,9	18,2	15,5
10 K.R.	22,0	18,4	18,5	16,2	19,0	—
MP	21,1	17,1	16,3	15,4	17,8	—
11 K.B.	26,2	15,4	14,5	16,2	—	—
MP	15,3	15,6	15,4	17,8	—	—
12 F.W.	17,6	15,9	14,9	15,7	16,5	16,6
MP	15,6	18,2	15,4	16,7	15,7	17,1
$\bar{x}$ VP	$20,8^{+5,4}_{-3,2}$	$19,8^{+4,7}_{-4,4}$	$18,0^{+5,2}_{-3,5}$	$19,0^{+4,2}_{-3,3}$	$16,7^{+2,3}_{-1,5}$	$17,4^{+2,7}_{-1,0}$
MP	$19,9^{+5,0}_{-4,6}$	$19,1^{+3,1}_{-3,5}$	$17,4^{+3,5}_{-2,7}$	$18,2^{+5,4}_{-2,8}$	$16,8^{+1,4}_{-1,4}$	$17,0^{+1,4}_{-1,9}$
S	2,8	3,1	2,3	2,7	1,2	1,3

Tabelle 4 gibt die Plasma-Thrombin-Zeit in Sekunden wieder.

1-12: Patienten mit Mischplasmen.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel mit Streubreite.

S: Standardabweichung.

Tab. 5 Fibrinogen

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	375	350	—	402	412	—
2 J.S.	240	262	217	250	180	220
3 R.L.	182	388	377	—	367	330
4 I.Z.	175	370	437	410	382	500
5 A.G.	288	325	287	377	382	392
6 L.K.	468	438	450	445	485	480
7 W.H.	435	425	375	360	367	—
8 A.S.	353	373	355	325	370	382
9 W.E.	383	380	395	402	375	340
10 K.R.	330	302	450	245	335	—
11 K.B.	373	337	—	322	—	—
12 F.W.	330	357	260	337	297	298
$\bar{x}$	328^{+140}_{-153}	360^{+78}_{-98}	360^{+90}_{-143}	347^{+98}_{-102}	350^{+135}_{-170}	368^{+132}_{-148}
S	92	49	81	65	80	78

Tab. 7 Standard-Fibrin-Papierlyse

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	—	1	0	0	15	—
2 I.S.	—	0	0	20	1	9
3 R.L.	—	1	0	0	14	0
4 I.Z.	—	0	0	0	4	0
5 A.G.	—	2	0	0	5	0
6 L.K.	—	0	0	0	12	0
7 W.H.	9	0	11	13	10	0
8 A.S.	8	0	0	0	4	12
9 W.E.	15	0	0	0	0	0
10 K.R.	0	5	30	6	15	—
11 K.B.	1	1	0	0	—	—
12 F.W.	26	2	0	0	11	6
$\bar{x}$	10^{+16}_{-10}	1^{+4}_{-1}	3^{+27}_{-3}	3^{+17}_{-3}	8^{+7}_{-8}	3^{+9}_{-3}
S	10	1	9	7	6	5

Tabelle 5 gibt die Fibrinogenwerte nach GRAM in mg% wieder

Tabelle 7 die Standard-Fibrin-Papierlysewerte nach GOOSSENS in %.

1-12: Werte der Patienten.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel mit Streubreite.

S: Standardabweichung.

5. Fibrinogen

Die Fibrinogenwerte nach GRAM wurden nur von den VP bestimmt, da uns nicht genügend MP zur Verfügung stand.

Die Normalwerte beim Gesunden liegen zwischen 200 und 400 mg%.

Die Streuung im Versuch lag zwischen 175 und 500 mg%. Das arithmetische Mittel $\bar{x}$ bewegte sich jedoch um 350 mg% herum, wobei es leicht zunahm, von 328 in der ersten Messung auf 368 in der 5. Kontr. Bei 2 Patienten stieg das Fibrinogen leicht an (1,5), bei zweien stark (3,4), bei 4 VP nahm es leicht ab, während es bei den restlichen 4 im Durchschnitt unverändert blieb (6,8,9,10).

6. Spontan-Fibrinolyse (Clot-lysis-time nach FEARNLEY) (Tab.6)

Die Spontan-Fibrinolyse hatten wir in 5 Lyse-Grade eingeteilt, wobei 0 keine, 4 völlige Lyse bedeutet.

Die Auswertung ergab bei 2 Patienten (1,4,7) einen Anstieg um einen Grad, bei 3 VP um 2-3 Grade (6,10,11)

Eine VP zeigte Abnahme der Lyseaktivität, (5), während die restlichen nahezu konstant blieben.

Die mitbestimmten MP zeigten mit wenigen Ausnahmen keine Lyse.

7. Standard-Fibrin-Papierlyse nach GOOSSENS

Da uns für die erste Messung das Blutplasma der Patienten 1-6 nicht zur Verfügung stand, wurden die Lysewerte dieser 6 VP mit Bezug auf das jeweilige MP errechnet, die der übrigen Patienten mit Bezug auf ihren jeweiligen Ausgangswert (= Leerwert bzw. Wert vor Medikation). Danach zeigte sich, dass die Lyseaktivität bei keinem Patienten wesentlich zunahm, bei 3 VP (8,9,12) war der Ausgangswert sogar höher als während der Medikation.

Tab. 6 Spontan-Fibrinolyse

	1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1 W.R.	0	1	1	1	0	
MP	0	0	0	1	0	—
2 S.	3	.	1	3	2	
MP	0	0	0	0	2	0
3 R.L.	2	2	2	—	0	4
MP	0	0	0	—	0	0
4 I.Z.	0	1	1	1	1	0
MP	2	0	0	0	0	0
5 A.G.	3	4	3	1	0	3
MP	0	0	0	1	0	0
6 L.K.	0	2	3	4	0	3
MP	0	0	0	0	0	0
7 W.H.	2	3	3	3	1	—
MP	0	0	0	0	0	—
8 A.S.	0	0	0	1	0	0
MP	0	0	0	1	0	0
9 W.E.	1	1	0	1	0	0
MP	0	0	0	0	0	0
10 K.R.	0	3	4	0	1	—
MP	0	0	0	2	0	—
11 K.B.	0	4	3	3	—	—
MP	0	0	2	0	—	—
12 F.W.	1	1	0	3	1	0
MP	0	0	2	0	0	0
$\bar{x}$ VP	1^{+2}_{-1}	2^{+2}_{-2}	2^{+2}_{-2}	2^{+2}_{-2}	1^{+1}_{-1}	1^{+3}_{-1}
MP	0^{+2}	0^{+0}	0^{+2}	0^{+2}	0^{+2}	0^{+0}
S	1,2	1,3	1,5	1,3	0,8	1,7

Tabelle 6 gibt die Spontan-Fibrinolyse nach FEARNLEY wieder, eingeteilt in 5 Grade, wobei 0 keine und 4 völlige Lyse bedeutet.

1-12: Patienten mit Mischplasmen.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel mit Streubreite.

S: Standardabweichung.

8. TEG (Tab.8)

Das TEG nach HARTERT ist eine globale (viele Faktoren erfassende) Methode zum Nachweis von Veränderungen der Gerinnungstendenz.

Um das Gerät zu eichen haben wir das arithmetische Mittel aller MP ausgerechnet und so unsere Normalwerte gefunden: für

$$r = 5,8 \text{ min } \begin{matrix} +25 \\ -23 \end{matrix}$$

$$k = 1,45 \text{ min } \begin{matrix} +1,5 \\ -1,0 \end{matrix}$$

$$r + k = 7,25 \text{ min } \begin{matrix} +3,25 \\ -2,25 \end{matrix}$$

$$m_E = 143 \begin{matrix} +108 \\ -61 \end{matrix}$$

Wir verwendeten Citratplasma mit Recalcifizierung in der TEG-Küvette.

Tab. 8 gibt Auskunft über das Verhalten von r, k, r+k und m_E unserer Patienten und MP.

Eine signifikante Abweichung der $\bar{x}$ -Werte wurde nicht festgestellt.

Tab. 9 gibt zusammenfassend die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s) der einzelnen Tests von Patienten (VP) und Mischplasmen (MP) wieder.

Der besseren Übersichtlichkeit wegen sind die einzelnen Tests in Abb. 1-3 auch in Kurvenform mit Standardabweichung wiedergegeben.

Tabelle 8 TEG

		1.	2.	3.	4.	5.	6. Messung
1	W.R. r	8	4,25	4,5	4	6,75	—
	k	2,5	1,25	1	0,75	1,5	—
	r+k	10,5	5,5	5,5	4,75	8,25	—
	m _ε	233	143	133	178	178	—
	MP r	7,5	6	4,5	8,5	7	—
	k	1,5	2	0,75	3	1,5	—
	r+k	9	8	5,25	11,3	8,5	—
	m _ε	135	126	217	133	97	—
2	J.S. r	6,5	4	3,5	8	8,5	8
	k	2	1	2	—	2,5	3
	r+k	8,5	5	5,5	—	11	11
	m _ε	144	257	163	—	127	143
	MP r	7,5	5,5	4,5	6	5	6,5
	k	1,5	0,75	1,25	—	1,75	1,5
	r+k	9	6,25	5,75	—	6,75	8
	m _ε	135	270	174	—	102	144
3	R.L. r	7	3,75	5	—	7	4
	k	1,5	1,5	0,75	—	1,75	1,25
	r+k	8,5	5,25	5,75	—	8,75	5,25
	m _ε	127	135	212	—	174	217
	MP r	7	6	4,5	—	5,5	3,5
	k	2,5	2	0,75	—	1,5	1,5
	r+k	9,5	8	5,25	—	7	5
	m _ε	90	126	217	—	97	212
4	I.Z. r	4	5	10	5,5	5,5	4
	k	1	1,5	1,75	1	1,25	0,75
	r+k	5	6,5	11,75	6,5	6,75	4,75
	m _ε	178	117	157	335	246	178
	MP r	6,5	7,5	6,5	7	5,5	6,75
	k	1	3	2	1,25	1,25	1,25
	r+k	7,5	10,5	8,5	8,25	6,75	8
	m _ε	178	77	90	187	125	113
5	A.G. r	8	5,5	8	3,75	8,5	3,75
	k	1,5	1	2	1,75	2	3
	r+k	9,5	6,5	10	4,5	10,5	6
	m _ε	170	160	118	335	290	167
	MP r	7	5,5	4,5	8	6,25	5
	k	2,5	1	0,75	2	1	1,75
	r+k	9,5	6,5	5,25	10	7,25	6,75
	m _ε	101	190	217	222	159	90

Tabelle 8 a TEG

6 L.K. r	10,5	7	5	9	4	13
k	1,5	1	1	1,75	0,75	3
r+k	13	8	6	10,75	4,75	16
m _E	163	178	264	277	350	222
MP r	8	5,5	4	3,5	5	5,5
k	2,5	1	0,75	1	0,75	1,5
r+k	10,5	6,5	4,75	4,5	5,75	7
m _E	117	190	222	186	128	128
7 W.H. r	6	4	6,5	5,5	6,5	-
k	0,5	0,5	1,25	1	1,25	-
r+k	6,5	4,5	7,75	6,5	7,75	-
m _E	138	288	284	284	240	-
MP r	7	4,5	5,5	7	5,5	-
k	1,75	0,75	1	1,25	1,25	-
r+k	8,75	5,25	6,5	8,25	6,75	-
m _E	94	217	174	187	114	-
8 A.S. r	6,5	6,5	7	6,5	6,25	6,5
k	2,25	1,5	1,25	1,5	1	1,25
r+k	8,75	8	8,25	8	7,25	7,75
m _E	117	151	224	156	257	270
MP r	4,5	6	6,5	8,5	6,25	6,25
k	2	1,75	1,5	3	1	1
r+k	6,5	7,75	8	11,5	7,25	7,25
m _E	82	105	139	133	159	251
9 W.E. r	7,5	9	6	4,5	6	5
k	1,5	1,75	1,25	1	1,5	2
r+k	9	10,75	7,25	5,5	7,5	7
m _E	126	133	270	127	156	106
MP r	7,5	6,5	3,4	5	6	6,75
k	3	2	1	-	1,25	1,25
r+k	10,5	8,5	4,5	-	7,25	8
m _E	77	90	186	-	125	113
10 K.R. r	3,5	6	7,5	5,25	9	-
k	0,5	2	-	1,5	1,5	-
r+k	4	8	-	6,75	10,5	-
m _E	128	245	-	204	222	-
MP r	6	6,5	6	4,5	6,25	-
k	1,75	1,5	-	0,5	1	-
r+k	7,75	8	-	5	7,25	-
m _E	105	139	-	125	251	-

Tabelle 8 b TEG

11 K.B.	r	4,5	6	4	5,5	-	-
	k	0,5	1,25	1	1,25	-	-
	r+k	5	7,25	5	6,75	-	-
	m _E	79	153	180	140	-	-
MP	r	6,5	4,5	4,5	5	-	-
	k	2,5	1	0,5	1	-	-
	r+k	9	5,5	5	6	-	-
	m _E	113	96	125	122	-	-
12 F.W.	r	4,75	7	8	9	5	4
	k	0,75	1	2	2,5	1,5	1
	r+k	5,5	8	10	11,5	6,5	5
	m _E	254	324	160	180	227	165
MP	r	5	5,5	5	5,5	3,5	5,5
	k	0,75	1,25	1,75	1,5	1,5	0,75
	r+k	5,75	6,75	6,75	7	5	6,25
	m _E	128	125	102	128	212	182
$\bar{x}$ VP	r	5,5	5,8	6,4	6,0	6,6	6,0
	k	1,4	1,3	1,5	1,2	1,5	1,8
	r+k	7,0	7,1	7,9	7,25	8,2	8,0
	m _E	153	186	199	214	225	184
MP	r	6,5	5,8	5,0	6,0	5,5	5,7
	k	2,0	1,5	1,2	1,4	1,3	1,3
	r+k	8,5	7,3	6,3	7,4	6,8	7,0
	m _E	110	144	160	158	121	160
S VP	r	2,2	1,6	1,9	2,0	1,6	3,2
	k	0,8	0,4	0,5	0,6	0,5	1,0
	r+k	2,8	1,8	2,3	2,3	1,9	3,9
	m _E	46	70	57	80	64	51

Tabelle 8,8a und 8b gibt die Reaktionszeit (r), die Gerinnselbildungszeit (k), die Reaktions + Thrombusbildungszeit (r+k) in Minuten und die maximale Thrombuselastizität (m_E) des Thrombelastogramms (TEG) wieder.

$\bar{x}$: Arithmetisches Mittel der Patienten (VP) und Mischplasmen (MP).

S: Standardabweichung.

Tabelle 9 gibt zusammenfassend die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (S) der einzelnen Tests von Patienten (VP) und Mischplasmen (MP) wieder.

Tabelle 9

Test	1.	2.	3.	4.	5.	h. Messung
QUICK %						
$\bar{x}$ VP	83 ⁺¹⁷ ₋₂₄	83 ⁺¹⁷ ₋₂₃	87 ⁺¹³ ₋₂₁	85 ⁺¹⁵ ₋₃₇	86 ⁺¹⁴ ₋₁₅	89 ⁺¹¹ ₋₁₇
$\bar{x}$ MP	88 ⁺¹² ₋₇	89 ⁺¹¹ ₋₂₈	94 ⁺⁶ ₋₁₆	92 ⁺⁸ ₋₁₄	81 ⁺¹⁶ ₋₂₁	92 ⁺¹ ₋₁₀
S VP	14	15	12	16	10	10
PTT						
$\bar{x}$ VP	51,1 ^{+7,9} _{-4,2}	52,2 ^{+7,7} _{-6,6}	51,4 ⁺¹⁶ _{-5,1}	50,3 ^{+7,3} _{-3,4}	53,2 ^{+4,0} _{-8,2}	50,7 ^{+3,7} _{-8,5}
$\bar{x}$ MP	52,8 ^{+5,3} _{-4,9}	51,9 ^{+3,9} _{-4,0}	51,7 ^{+5,0} _{-5,4}	50,2 ^{+9,1} _{-4,9}	50,5 ^{+3,6} _{-11,7}	49,7 ^{+4,4} _{-10,7}
S VP	4,1	4,0	6,2	3,9	3,7	4,0
RECAL						
$\bar{x}$ VP	140 ⁺⁴¹ ₋₄₁	118 ⁺²³ ₋₁₆	119 ⁺²⁰ ₋₁₅	118 ⁺²¹ ₋₄₉	124 ⁺²⁶ ₋₁₇	130 ⁺³¹ ₋₃₃
$\bar{x}$ MP	145 ⁺²⁵ ₋₁₈	129 ⁺²⁵ ₋₂₃	132 ⁺¹⁷ ₋₁₃	135 ⁺³² ₋₂₅	134 ⁺²⁵ ₋₂₆	140 ⁺²⁶ ₋₃₂
S VP	21	14	13	20	14	20
THRO						
$\bar{x}$ VP	20,8 ^{+5,4} _{-3,2}	19,8 ^{+4,7} _{-4,4}	18,0 ^{+5,2} _{-3,5}	19,0 ^{+4,2} _{-3,3}	16,7 ^{+2,3} _{-1,5}	17,4 ^{+2,7} _{-1,0}
$\bar{x}$ MP	19,9 ^{+5,0} _{-4,6}	19,1 ^{+3,1} _{-2,0}	17,4 ^{+3,5} _{-2,7}	18,2 ^{+5,4} _{-2,8}	16,8 ^{+1,4} _{-1,4}	17,0 ^{+1,4} _{-1,9}
S VP	2,8	3,1	2,3	2,7	1,2	1,3
FIBR						
$\bar{x}$ VP	328 ⁺¹⁴⁰ ₋₁₉₃	360 ⁺⁷⁸ ₋₉₈	360 ⁺⁹⁰ ₋₁₄₃	347 ⁺⁹⁸ ₋₁₀₂	350 ⁺¹³⁵ ₋₁₇₀	368 ⁺¹³² ₋₁₄₈
S VP	92	49	81	65	80	78
SPO-FI						
$\bar{x}$ VP	1 ⁺² ₋₁	2 ⁺² ₋₂	2 ⁺² ₋₂	2 ⁺² ₋₂	1 ⁺¹ ₋₁	1 ⁺³ ₋₁
$\bar{x}$ MP	0 ⁺²	0 ⁺⁰	0 ⁺²	0 ⁺²	0 ⁺²	0 ⁺⁰
S VP	1,2	1,3	1,5	1,3	0,8	1,7
SPF						
$\bar{x}$ VP	10 ⁺¹⁶ ₋₁₀	1 ⁺⁴ ₋₁	3 ⁺²⁷ ₋₃	3 ⁺¹⁷ ₋₃	8 ⁺² ₋₈	3 ⁺⁹ ₋₃
S VP	10	1	9	7	6	5
TEG						
$\bar{x}_r$ VP	5,5 ^{+5,0} _{-2,0}	5,8 ^{+3,2} _{-3,1}	6,4 ^{+3,6} _{-2,9}	6,0 ^{+3,0} _{-2,3}	6,6 ^{+2,4} _{-2,6}	6,0 ^{+7,0} _{-2,2}
$\bar{x}_k$ VP	1,4 ^{+1,1} _{-1,0}	1,3 ^{+0,7} _{-0,8}	1,5 ^{+1,0} _{-0,8}	1,2 ^{+1,3} _{-0,5}	1,5 ^{+1,0} _{-1,8}	1,9 ^{+1,1} _{-1,2}
$\bar{x}$ r+k	7,0 ^{+6,0} _{-3,0}	7,1 ^{+3,6} _{-2,6}	7,9 ^{+3,8} _{-2,9}	7,3 ^{+4,2} _{-2,8}	8,2 ^{+2,9} _{-3,3}	8,0 ^{+8,0} _{-3,3}
$\bar{x}$ m _E VP	153 ⁺⁹² ₋₇₄	186 ⁺¹²⁸ ₋₆₉	199 ⁺⁸⁵ ₋₈₁	214 ⁺¹²¹ ₋₅₇	225 ⁺¹²⁵ ₋₉₈	184 ⁺⁹⁴ ₋₇₈
S r VP	2,2	1,6	1,9	2,0	1,6	3,2
S k VP	0,8	0,5	0,5	0,6	0,5	1,0
S r+k	2,8	1,8	2,3	2,3	1,9	3,9
S m _E	46	70	57	80	64	51

Abb. 1

$\bar{x}$ -Werte mit Standardabweichung

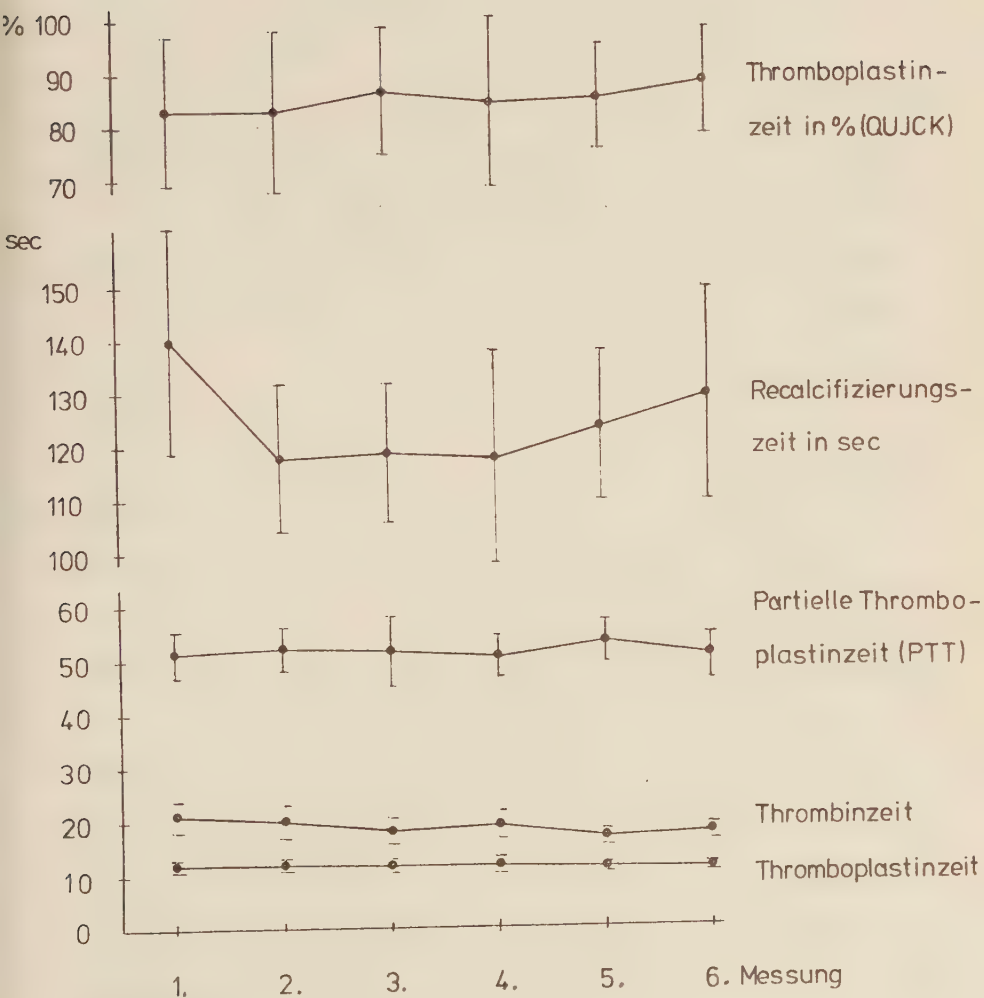


Abb. 2

$\bar{x}$ -Werte mit Standardabweichung

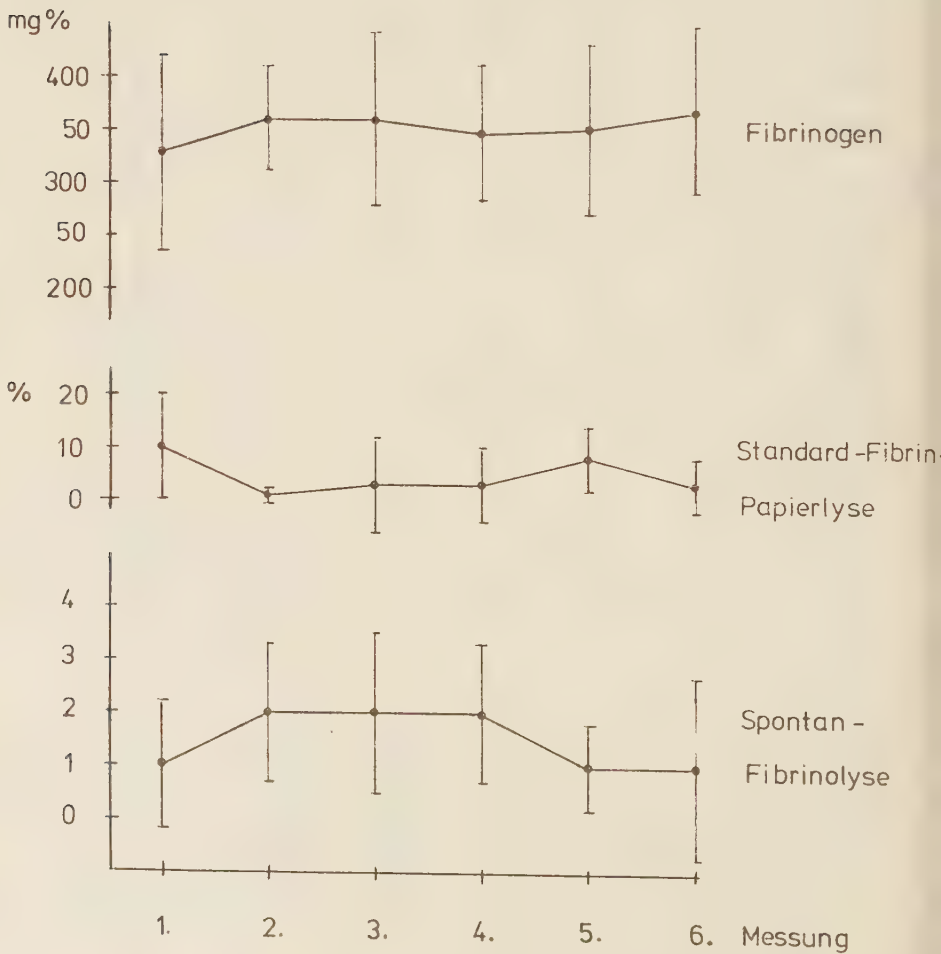
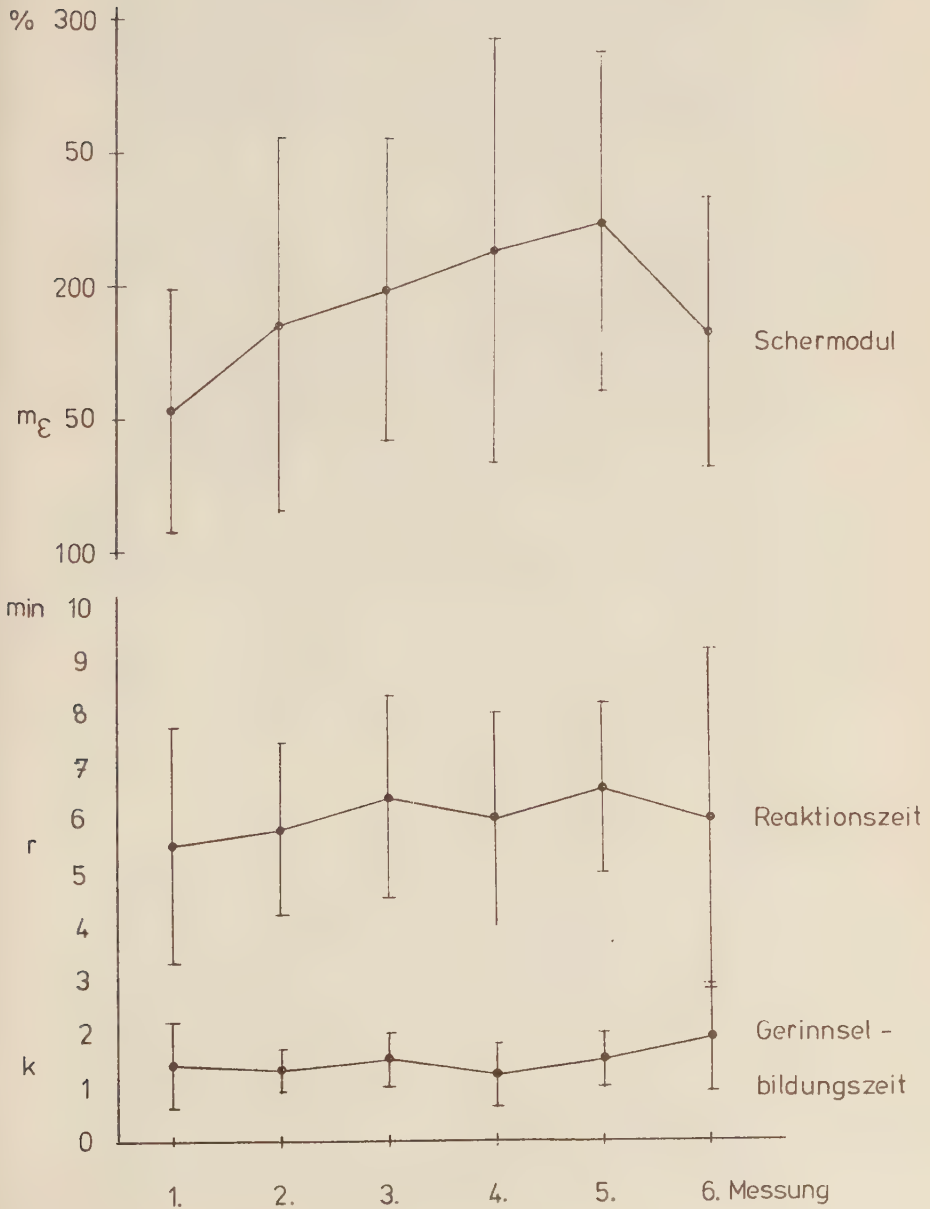


Abb. 3 TEG

$\bar{x}$ -Werte mit Standardabweichung



III. KASUISTIK (Krankengut)

Fall 1 Ein 64 jähriger Mann mit rezidivierenden Schmerzen in der W.R. Hüfte links und im Oberschenkel, die sich nach stets gleich langen Gehstrecken und besonders beim Treppensteigen zeigen. Der linke Vorderfuss wird schon nach kurzem Gehen kalt. Ruheschmerz besteht noch nicht. Patient ist mittelstarker Raucher.

Klin. Befund:

Die ganze linke untere Extremität war ohne tastbaren Puls. Laboruntersuchungen normal.

Angiogramm: Über die Kontrastmittelinjektion der Aorta abdominalis in Höhe der LWK 3 konnte am Röntgenbild der Beweis der Obliteration der linken Beckenarterien bis in Höhe der Arteria femoralis superficialis erbracht werden. Auch die rechte Arteria Iliaca interna ist an ihrer Abgangsstelle deutlich stenosierte.

Zusammenstellung der Gerinnungstest-Ergebnisse:

(Ausgangswert vor Medikation in Beziehung gesetzt zu dem errechneten Mittelwert der 5 Kontrollmessungen.)

<u>Quick</u>	leichte Verkürzung von 95% auf 100%
<u>PTT</u>	Anstieg von 50,2 auf 54,6 sec
<u>Recal</u>	Abnahme von 128 auf 113 sec
<u>Thro</u>	unverändert
<u>Fibr</u>	nahezu unverändert
<u>SpoFi</u>	Anstieg von 0 auf 1
<u>SPF</u>	keine Lyse
<u>TEG</u> r	von 8 auf 5 min
k	von 2,5 auf 1,5
r+k	von 10,5 auf 6,5
m _E	von 233 auf 158

Aufgrund der geringen Veränderungen der Gerinnungs- und Lyse-tests lässt sich bei diesem Patienten keine Zunahme der Lyseaktivität feststellen. Auch das subjektive Empfinden des Patienten bleibt unverändert.

Das abschliessend angefertigte Angiogramm zeigte keinerlei Änderungen gegenüber dem Ausgangsbefunden.

Fall 2 49jähriger Patient mit Claudicatiobeschwerden am linken Bein seit 4 Monaten. Starker Raucher (40 Zigaretten pro Tag)

Klin. Befund:

Am linken Bein keinerlei peripherer Puls tastbar, jedoch Stömungsgeräusche über allen Gefäßen auskultierbar.

Hypertonie RR 180/90. Laborwerte normal.

Angiogramm: Über die Stufenserienarteriographie der Aorta abdominalis u. beider Beine konnte am Röntgen-Bild dargestellt werden, dass die linke Art.femoralis im mittleren Drittel über eine Strecke von ca. 5 cm vollständig verschlossen war und eine deutliche Engstellung der Beckenarterien besonders stark im Bereich der Abgangsstelle der linken Art. iliaca interna ausgeprägt ist.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	nahezu unverändert
<u>PTT</u>	ebenso
<u>Recal</u>	von 125 auf 113
<u>Thro</u>	von 18,1 auf 16,9
<u>Fibr</u>	von 240 auf 220
<u>SpoFi</u>	von 3 auf 2
<u>SPF</u>	unauffällig
<u>TEG</u> r	unverändert
k	dito
r+k	dito
m _e	von 144 auf 195

Zusammenfassend: keine deutliche Änderung der Tests.

Auch das Angiogramm zeigte keine Verbesserung. Lediglich das subjektive Empfinden des Patienten war gebessert, was auf die Nikotinabstinenz und eifriges Gehtraining zurückzuführen sein dürfte.

Fall 3 Ein 57jähriger Patient, der seit längerer Zeit wegen
R.L. chron. Polyarthrititis unter Corticosteroid-Therapie steht
und daneben starker Raucher ist, bemerkt seit 1/2 Jahr
nach einer Gehstrecke von ca. 500 m Schmerzen in der
linken Wade.
Ruheschmerz besteht noch nicht.

Klin. Befund:

Am linken Bein keine tastbaren peripheren Pulse.
Laborwerte normal.

Angiogramm: Stufenserienarteriographie der Aorta abdominalis und beider Beine ergab Stenosierung der Aorta abdominalis und der grossen Beckenarterien. Linke Art. femoralis superficialis im distalen 1/3 völlig verschlossen. Unterschenkelarterien zeigen teilweise Stenosierungen.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	von 74 auf 84%
<u>PTT</u>	von 50,5 auf 46
<u>Recal</u>	von 159 auf 111
<u>Thro</u>	unverändert
<u>Spofl</u>	dito
<u>Fibr</u>	starke Zunahme von 182 auf 365
<u>SPF</u>	soweit auswertbar nicht auffällig
<u>TEG</u> r	von 7 auf 5
k	im Schnitt unverändert
r+k	von 8,5 auf 6,5
m _g	von 127 auf 184

Eine deutliche Änderung trat also mit Ausnahme beim Fibrinogen nicht ein. Diese liegt jedoch noch im Bereich der Norm. Angiogramm und subjektives Befinden lassen ebenfalls keine Besserung erkennen.

Fall 4 Seit 3 Jahren leidet ein 65jähriger adipöser Patient an J.Z. Claudicatiobeschwerden, so dass er zuletzt nicht mehr als 100 m ohne Schmerzen im linken Unterschenkel gehen konnte. Vor kurzem traten auch noch im linken Fuss nachts und bei Ruhe Schmerzen und das Gefühl des Abgestorbenseins auf. Vor 6 Jahren apoplektischer Insult mit passagerer Lähmung der rechten Hand. Patient ist seit 30 Jahren starker Raucher.

Klin. Befund:

Der ganze linke Fuss zeigte livide Verfärbung, ohne Ulcera oder Nekrosen. An peripheren Pulsen konnte nur der der rechten Art.femoralis getastet werden. Nach Glucosebelastung stellte sich ein latenter Diabetes mellitus heraus. Angiogramm: Aorta abdominalis und grosse Beckenarterien sind erheblich stenosiert. Die rechte Art.femoralis superficialis ist im mittleren 1/3 über 4 cm vollständig verschlossen. Die linke Art.fem.supf. mit noch ausgeprägteren Stenosierungen als die rechte ist kurz vor dem Übergang zur Art.poplitea über eine Strecke von 5 cm obliterated.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	von 100 auf 92%
<u>PTT</u>	von 46,9 auf 50
<u>Recal</u>	fast unverändert
<u>Thro</u>	von 21,2 auf 17,6 (MP auf 15,5)
<u>Fibr</u>	starke Zunahme von 175 auf 430
<u>SpoFi</u>	von 0 auf 1
<u>SPF</u>	unauffällig soweit auswertbar
<u>TEG</u> r	von 4 auf 7 min
k	von 1 auf 1,25
r+k	von 5 auf 8,25
m _ε	von 178 auf 209

Mit Ausnahme des Fibrinogen, das stark anstieg, keine deutlichen Änderungen der Tests. Das abschliessende Angiogramm zeigte keine Zeichen von Lyse. Lediglich das subjektive Empfinden schien etwas gebessert zu sein aufgrund der angegebenen Leistungszunahme der Extremitätenmuskulatur.

Fall 5 Eine 63jährige asthenische Patientin leidet seit etwa 1/2 Jahr an immer mehr zunehmenden Schmerzen im Bereich der Knöchel schon nach kurzen Gehstrecken. Diese Claudicatio-beschwerden lassen in letzter Zeit erst nach 5 min Stehen-bleiben nach. Selbst im Ruhezustand treten immer häufiger Krämpfe im linken Bein auf. Patientin ist Nichtraucherin.

Klin. Befund:

Peripher der Art.femoralis keine tastbaren Pulse mehr. Entlang der rechten Art.Fem.supf. Strömungsgeräusche. Milz und Leber vergrößert, Hb 106%. Die internistische Untersuchung ergab als entscheidenden Risikofaktor für die vorliegende obliterierende Angiopathie eine Plethora vera, Hypertonie, Hyperuricämie und Hypertriglyceridämie als begünstigende Faktoren. Angiogramm: Die Kontrastmitteldarstellung beider Art.Fem. verifizierte die beidseitige Obliteration im proximalen und mittleren Drittel dieser grossen Beinschlagadern. Rechts auch im distalen 1/3. Die rechte Art.poplitea war ebenfalls völlig obliteriert, die linke zeigte erhebliche Lumeneinengungen, alle übrigen Unterschenkelart.Stenosierungen bis Obliterationen.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	von 62 auf 71%
<u>PTT</u>	im Mittel nahezu unverändert
<u>Recal</u>	von 181 auf 108
<u>Thro</u>	von 24,3 auf 21,7 (MP auf 18,4)
<u>Fibr</u>	von 288 auf 353 mg%
<u>SpoFi</u>	von 3 auf 2
<u>SPF</u>	unauffällig soweit auswertbar
<u>TEG r</u>	von 8 auf 6,3
k	unverändert
r+k	von 9,5 auf 7,8
m _t	von 170 auf 214

Bis auf die Recalcificierungszeit konnten wir keine deutlichen Veränderungen in unseren Tests feststellen. Dieser Befund deckt sich wiederum mit dem Angiogramm, Oscillogramm und dem subjektiven Befinden der Patientin.

Fall 6 Ein 62jähriger Patient, der wegen seiner ausgeprägten generalisierten Gefäßveränderungen schon einige Jahre in unserer Behandlung war. Seit ca. 7 Jahren litt er an Dysbasia intermittens zuletzt bereits nach wenigen Metern. Vor 3 Monaten Gangrän des linken Fusses nach vorausgegangenen Zeichen von livider Verfärbung, trophischer Störung, Schwellung und Entzündung mit sekundärer Infektion.

Als Risikofaktoren kamen ein seit 12 Jahren bekannter manifester Diabetes mellitus und 40jähriger starker Nikotinabusus hinzu. Als begünstigender Faktor eine latente Hypercholesterinämie.

Weitere pathologische Befunde: erhöhte Werte im Serum von alkalischer Phosphatase, LDH, SGOT, SGPT, Amylase und Kalium, erniedrigter Eisenspiegel.

Eine Röntgen-Aufnahme vom Skelettsystem beider Vorderfüsse zeigten erhebliche Strukturveränderungen im Sinne einer Osteoporose, wahrscheinlich aufgrund trophischer Störungen.

An den unteren Extremitäten war keinerlei peripherer Puls tastbar.

Angiogramm: Die Kontrastmitteldarstellung der Gefäße nach Injektion einmal in Höhe des BWK 12, einmal in Höhe des LWK 3 ergaben als wesentliche Befunde:

Verschluss der rechten Art.iliaca externa, der rechten Art.fem.superf. im mittleren Drittel, der linken Art. poplitea, der linken Art.tibialis posterior. Alle übrigen Becken- und Beinarterienabschnitte zum Teil erheblich thrombangitisch stenosiert.

Patient wurde seit 5 Jahren mit Marcumar vorbehandelt.

Vorübergehend Ronicol-Behandlung.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	von 59 auf 73%
<u>PTT</u>	nahezu unverändert
<u>Recal</u>	von 149 auf 131
<u>Thro</u>	von 23 auf 18,8 (MP auf 16,4)
<u>Fibr</u>	nahezu unverändert

<u>SpoFi</u>	von 0 auf 2
<u>SPF</u>	unauffällig
<u>TEG</u> r	von 10,5 auf 7,5
k	von 2,5 auf 1,5
r+k	von 13 auf 9
m _g	von 163 auf 258

Dieser Patient wurde über 4 Monate mit tgl. 1500 mg P. behandelt.

Als Ergebnis des Tests könnte man nur bei der Clot - lysis - time nach FEARNLEY von einer geringer Zunahme ^{der} Lyseaktivität sprechen. Alle anderen Tests verliefen negativ. Nach dem TEG zu urteilen, müsste sich eher der thrombophile Zustand verschlechtert haben.

Das abschliessende Angiogramm konnte in diesem Falle nicht gemacht werden, da der Patient während der Behandlung nach einem zweimaligen apoplektischen Insult ad exitum kam.

Sektionsbefund: Gerebrale Gefässthrombosen.

Fall 7 Bei seiner Klinischen Einweisung gibt der 64jährige
W.H. Patient an, dass er seit 6 Monaten nur mehr eine Strecke
von ca. 200 m bis zum Auftreten krampfartiger Schmerzen
im linken Unterschenkel gehen kann. Ausserdem seien seit
8 Wochen am linken Fuss und Unterschenkel nächtliche Ruhe-
schmerzen und Taubheitsgefühl hinzugekommen.
Der Patient gehört zu den mittleren Rauchern.

Klin. Befund:

Örtliche Zeichen schwerster arterieller Durchblutungs-
störungen des linken Beines mit livider Hautverfärbung,
weisser Asphyxie der 1. und 2. Zehe, atrophischer Haut
und drohender Gangrän des linken Vorderfusses.

Die linke Art.poplitea und weiter distal gelegene
Arterienpulse beider Beine waren nicht tastbar, der
rechte Art.poplitea-Puls dagegen vorhanden.

Laborwerte normal.

Angiogramm: Nach Kontrastmittelinjektion in Höhe des
3. LWK in die Aorta abdominalis zeigten sich folgende
Gefässveränderungen: Multiple hochgradige Stenosen der
linken Art.femoralis superf., Verschluss dieses Gefässes
und der Art.poplitea links beginnend in Höhe des Abduk-
torenschlitzes und Verschluss der Art.tibiales poster.
beiderseits.

Ein Monat vor Beginn unserer Versuchsreihe wurde eine
lumbale Sympathektomie links durchgeführt. Die darauf-
folgende Behandlung wurde mit täglich 100 mg Lamuran-
Infusionen fortgesetzt. Diese Therapie blieb jedoch ohne
Erfolg.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	im Schnitt unverändert
<u>PTT</u>	von 47,3 auf 50,6
<u>Bekal</u>	von 137 auf 108
<u>Thro</u>	von 18,3 auf 17,2
<u>Fibr</u>	von 435 auf 382 mg %
<u>SpoFi</u>	von 2 auf 2,5

<u>SPF</u>		von 20% auf 8% Lyse
<u>TEG</u>	r	unverändert
	k	von 0,5 auf 1
	r+k	fast unverändert
	m _E	von 138 auf 247

Auch diesmal konnten wir keine deutlichen Änderungen bei unseren Tests feststellen, was sich mit dem subjektiven Empfinden des Patienten und dem abschliessend angefertigten Angiogramm deckt.

Fall 8 Ein 60jähriger Patient, der uns wegen seiner Duodenal-
A.G. ulcera und Colitis ulcerosa schon länger bekannt ist,
leidet seit etwa 18 Monaten an allmählich zunehmenden
Schmerzen im linken Bein. In letzter Zeit traten krampf-
artige Wadenschmerzen schon nach 200 m Gehstrecke auf
sowie Schmerzen, Müdigkeits- und pelziges Gefühl am
linken Oberschenkel. Noch kein Ruheschmerz.

Patient war früher starker Raucher.

Klin. Befund:

Am linken Bein keinerlei peripherer Puls tastbar, der
linke Fuss weisslich und kalt.

Unter den Laborwerten fiel eine Hyperurikämie mit 6,8 mg%
auf, beschleunigte Senkung und eine leicht erhöhte
 α -Globulinämie von 1,9%.

Angiogramm: Die Aorta abdominalis zeigte erhebliche wand-
ständige Füllungsdefekte und die linke Art.iliaca interna
und externa an ihrer Abgangsstelle deutliche Stenosen.

Ein völliger Verschluss war nicht nachweisbar.

Zusammenstellung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	im Schnitt unverändert
<u>PTT</u>	57,7 auf 52,7 (dito MP)
<u>Recal</u>	von 143 auf 125
<u>Thro</u>	von 20,6 auf 19,1
<u>Fibr</u>	nahezu unverändert
<u>SpoFi</u>	dito
<u>SPF</u>	von 8 auf 3%
<u>TEG</u> r	unverändert
k	von 2,25 auf 1,25
r+k	fast unverändert
m _g	von 117 auf 211

Keine deutlichen Änderungen. Ebenso wenig zeigten das
Angiogramm und das subjektive Empfinden des Patienten
eine Besserung.

Fall 9 Bei einem 60jährigen Hypertoniker, Diabetiker und starken Raucher traten seit einem Jahr stets nach 200-300 m Gehstrecke Taubheits- und Schweregefühl im ganzen rechten Bein bis zur Leistenbeuge auf. Vor 6 Monaten kamen noch stechende Ruhe- und Nachtschmerzen in der linken Wade hinzu.

Klin. Befund:

Am rechten Bein war nur der Puls der Art.femoralis schwach palpabel.

Der Diabetes mellitus war mit 1/2 Tbl. Euglucon, die Hypertonie mit 2 x 1 Tbl. Modenol relativ gut eingestellt. Neben den genannten Risikofaktoren fanden wir noch eine Hyperurikämie von 6,7 mg%.

Angiogramm: Das Stufenserienarteriogramm der Aorta abdominalis und beider Beine zeigte folgenden Befund: Stenosierungen im Bereich der Gabelung der Aorta abdominalis und in beiden art.iliacae communes, rechts ausgeprägter als links. Kein vollständiger Verschluss eines Gefäßes nachweisbar.

Der Patient erhielt bisher Ronicol retard ohne Änderung seiner Beschwerden.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse.

<u>Quick</u>	von 92 auf 85%
<u>PTI</u>	von 47 auf 50,8 (dito MP)
<u>Recal</u>	von 145 auf 128
<u>Thro</u>	von 21,3 auf 18,9
<u>Fibr</u>	fast unverändert
<u>SpoFi</u>	von 1 auf 0
<u>SPF</u>	von 15 auf 0%
<u>TEG</u> r	von 7,5 auf 6
k	unverändert
r+k	dito
m _g	von 126 auf 160

Aufgrund der Lyse-Tests könnte man eher zu der Annahme kommen, dass sich der Zustand verschlechtert als ver-

bessert habe. Das Kontroll-Angiogramm zeigt auch keine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Lediglich das Oscillogramm und das subjektive Empfinden sprechen für eine Verbesserung des Zustandes. Das dürfte jedoch von einer sich in der Zwischenzeit gebildeten Kollateralenbildung herrühren, die auch ohne spezifischer Behandlung bei konservat. Therapie in ca. 20% der Fälle auftritt. (16)

Fall 10 Bereits vor 8 Jahren kam die jetzt 73jährige Patientin K.R. zum erstenmal in unsere Klinik mit den Symptomen der Claudicatio intermittens nach einer Wegstrecke von ca. 500 m. Zuerst traten die Schmerzen am rechten Bein auf, das nach einer im ersten Lebensjahr durchgemachten Poliomyelitis eine Peroneuslähmung und entsprechende trophische Störungen davontrug. Vor 3 Monaten verschlechterte sich der bis dahin einigermaßen erträgliche Zustand akut durch nächtliche krampfartige Schmerzen im Bereich des rechten Oberschenkels.

Klin. Befund:

Distal des Leistenpulses konnten an beiden Beinen keine sichtbaren Pulsationen mehr getastet werden. Als Risikofaktoren kommen in Betracht: Aufgrund der bereits bestehenden Linksherzvergrößerung und Aortensklerose eine wohl schon jahrelang vorhandene Hypertonie. Die Laboruntersuchungen ergaben eine Hypercholesterinämie von 390 mg% und Hypertriglyceridämie von 225 mg%. Angiogramm: Mittels Stufenserienarteriogramm wurden Teilstenosierungen der Aorta abdominalis, erhebliche Verengung der grossen Beckenarterien der rechten Seite festgestellt; rechte Art. iliaca int. vollständig verschlossen, rechte Art. femoralis supf. im oberen Anteil deutlich eingeengt, im mittleren Drittel bricht das Gefäss vollständig ab. Die Arterien des linken Beines zeigen ebenfalls ausgeprägte Teilstenosierungen und Verschlüsse. Bereits vor 8 Jahren, als die ersten subjektiven Beschwerden auftraten, wurde eine rechtsseitige lumbale Sympathektomie mit anschließender Marcumar-Behandlung durchgeführt.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	von 92 auf 85%
<u>PTT</u>	von 52,5 auf 55,5
<u>Recal</u>	von 132 auf 120
<u>Throm</u>	von 22 auf 18

<u>Fibr</u>	im Schnitt unverändert
<u>SpoFi</u>	von 0 auf 2
<u>SPF</u>	von 0 auf 14% Lyse
<u>TEG</u> r	von 3,5 auf 7
k	von 0,5 auf 1,75
r+k	von 4 auf 9
m _g	von 128 auf 220

Nach den Lyse-Tests und dem TEG könnte eine Lyseaktivität stattgefunden haben. Dafür spricht auch das Kontroll-Angiogramm, das die re. art.iliaca ext. in ihrem Anfangsteil mit deutlich weiterem Lumen aufweist als zu Beginn. Die Füllungsaussparungen haben sich zurückgebildet, alle anderen Gefäße sind jedoch unverändert.

Fall 11 Als der 79jährige Patient zum erstenmal in unsere Klinik kam, gab er starke Schmerzen im rechten Fuss und Unterschenkel an, die vor 3 Monaten erstmals aufgetreten seien. Da sich die Beschwerden im Laufe von Monaten ohne Behandlung erheblich gebessert haben bis zu einer schmerzfreien Gehstrecke von mehr als einer Stunde und sich auch die oscillographischen Befunde wieder normalisiert hatten, hielt man das Vorliegen eines embolischen Verschlusses für wahrscheinlicher als das eines lokal entstandenen Thrombus.

5 Monate später kam der Patient erneut mit einer akuten Durchblutungsnot, diesmal des linken Unterschenkels, in unsere Behandlung.

Klin. Befund:

Am linken Unterschenkel waren die Pulse nicht zu tasten.

EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, ältere Vorderwandläsion. Mässige Hypertonie.

Laborbefund: Hyperurikämie von 6,6 mg%

In der Anamnese eine hämorrhagische Cystitis

Angiogramm: Die linke Art.femoralis superf. stellte sich im mittleren und unteren Drittel mit einzelnen unerheblichen Lumeneinengungen dar. Die Art.poplitea, im distalen Anteil sich erheblich verjüngend, war noch vor der Unterteilung in die Unterschenkelarterien völlig verschlossen. Die Obliteration setzte sich auf die drei Unterschenkelarterien fort, so dass im wesentlichen Kollateralgefässe für die Versorgung der distalen Beinhälften eintreten mussten. Das Alter des Patienten, der Herzbefund und die hämorrhagische Cystitis in der Anamnese verboten sowohl einen chirurgischen Eingriff als auch eine Therapie mit Antikoagulantien bzw. Thrombolytika. Daher entschloss man sich zum Versuch mit Anginin.

Zusammenfassung der Test-Ergebnisse:

Quick von 89 auf 77%

PTT von 46,9 auf 51,3

<u>Recal</u>	von 99 auf 127
<u>Thro</u>	von 26,2 auf 15,5
<u>Fibr</u>	von 373 auf 330
<u>SpoFi</u>	von 0 auf 3
<u>SPF</u>	von 1 auf 0% Lyse
<u>TEG</u> r	von 4,5 auf 5,5
k	von 0,5 auf 1,25
r+k	von 5 auf 7
m _e	von 79 auf 165

Die Spontanlyse und mit Einschränkung das TEG lassen auf eine Lyseaktivität schliessen. Dies deckt sich mit den Angaben des Patienten nach zweimonatiger Behandlungszeit, dass seine schmerzfreien Wegstrecken länger würden. Auch im Oscillogramm und vor allem im Angiogramm zeigen sich deutliche Besserungen, in Form von einer Rekanalisierung des distalen Abschnittes der art.poplitea mit der Gabelung über eine Strecke von 5 cm.

Fall 12 Die 65jährige Patientin beklagt sich über starke
F.W. Schmerzen, welche seit einem 1/2 Jahr nach einer nur
100 m langen Wegstrecke plötzlich stark einsetzen und
sie zum Stehenbleiben zwingen.
Sie sei früher nie ernstlich krank gewesen.
Patientin ist mittelstarke Raucherin.

Klin. Befund:

Rechter Unterschenkel varikös verändert.
Die rechte Art.poplitea und weiter distal gelegene
Arterien waren nicht palpabel.
Erstmals bei uns wurde eine wahrscheinlich schon
länger bestehende Hypertonie und eine Aortensklerose
festgestellt.
Angiogramm: Die rechte Art.fem.superf. ist in ihrer
gesamten Länge deutlich wellig konturiert und teilweise
stenosiert. Besonders ausgeprägt ist dieser Befund im
mittleren Drittel des Gefäßes. Im Bereich des Ober-
schenkels stellt sich ein gut ausgebildetes Kolla-
teralnetz dar.

Zusammenstellung der Test-Ergebnisse:

<u>Quick</u>	von 79 auf 100%
<u>PTT</u>	55,5 auf 50,2
<u>Recal</u>	nahezu unverändert
<u>Thro</u>	von 17,6 auf 15,9
<u>Fibr</u>	von 330 auf 310
<u>SpoFi</u>	fast unverändert
<u>SPF</u>	von 26 auf 4% Lyse
<u>TEG r</u>	von 4,75 auf 6,6
k	von 0,75 auf 1,6
r+k	von 5,5 auf 8
m _g	von 245 auf 211

Während das TEG eine geringe Lyseaktivität zeigt, Ver-
schmälerung von m_g Verlängerung von r, k und r+k, kann
man bei den übrigen Tests eher vom Gegenteil sprechen.

Der prognostisch relativ günstige Ausgangsbefund der Patientin liess uns auf ein positives Resultat unserer Behandlung hoffen. Die Patientin half nach Kräften mit durch fleissiges Gehtraining und dadurch dass sie das Rauchen einstellte. Sie klagte jedoch schon während der Kontrolluntersuchungen eher über Verschlechterung als Besserung. Das Osyillogramm und vor allem das Angiogramm zeigten eindeutig eine Verschlechterung: Die kurzstreckige Stenose im Bereich des mittleren Drittel der art.femoralis hatte sich jetzt auf das ganze Gefäss ausgedehnt.

Nach dieser erfolglosen P.-Therapie wurde die Patientin mit Streptokinase weiterbehandelt. Die während der letzten 3 Monate neuhinzugekommenen Wandauflagerungen konnten so wieder beseitigt werden. Ein Zeichen dafür, dass der Thrombus noch nicht organisiert war. Die art.femoralis schloss sich allerdings wieder 2 Tage nach der Öffnung, eine leider oft zu beobachtende Folge nach SK-Therapie infolge Hyp^{er}koagulabilität des Blutes (s.S.3).

Fasst man das Ergebnis zusammen, so fanden sich nur bei 2 VP (10,11) von 12 objektive Kriterien für eine Besserung des Zustandes.

Nebenwirkungen:

Im allgemeinen wurde das Präparat gut vertragen. An Nebenwirkungen, welche die Patienten nach Einnahme von Pyridinolcarbamat angaben, ist zu verzeichnen: 5 Patienten beklagten sich über stärkeren Schweissausbruch, davon 2 während der ganzen Behandlungszeit, 3 nur anfangs; einer über Magenbeschwerden, welche durch Antacida behoben werden konnten und einer anfangs über Übelkeit.

D Diskussion

Insgesamt lässt sich nach unseren Untersuchungen sagen, dass Pyridinolcarbamat keinen signifikanten Einfluss auf die Blutgerinnung und Lyse ausübt, wie auch schon MIYAO (29) und HENRY (15) berichteten.

Wenn wir das Gesamtergebnis unserer Versuchsreihe betrachten, stehen bei 12 Patienten 2 Verbesserungen 2 Verschlechterungen gegenüber. Bei 8 Versuchspersonen änderte sich das Ergebnis zum Ausgangsbefund nicht.

Fall 10 K.R. re.art.iliaca zeigt im Angiogramm ein deutlich weite^rs Lumen. Die Füllungsaussparungen der Arterienwände sind verschwunden.

Fall 11 K.B. Rekanalisierung des distalen Abschnittes der Art.poplitea über 5 cm

dagegen:

Fall 12 F.W. Ausdehnung der Femoralisstenose über das ganze Gefäß

Fall 6 L.K. nach zweimaliger Gehirngefäßthrombose letaler Ausgang

Nur wenige der Autoren, wie LUND et al. (25) und HESS (16) die P. auf die Wirkung von Thrombosen und Atherosklerose untersuchten, fertigten vor und nach jeder Behandlung ein Angiogramm an. HESS und GOOSSENS (17) halten dies für unerlässlich und für das einzig objektive Kriterium (7,10,16). Ebenso beklagt MISHIMA (28), dass die Erfolge mehr subjektiv nach der Verbesserung der Gehstrecke, Abheilung der Ulcera oder Besserung des Ruheschmerzes als objektiv durch Plethysmogramm und Angiogramm beurteilt würden.

HESS (16) berichtet von einer Lyse bei einem Patienten, der 4 Monate lang mit P. behandelt wurde. Ob es sich hierbei um eine Spontanlyse handelte, wie sie nach seinen Beobachtungen zu etwa 20% vorkommen, lässt er offen. So ist bei unserem Fall 11, aufgrund der 5 Monate zuvor bereits stattgefundenen Spontanlyse, auch diesmal trotz P.-Behandlung eher mit einer spontanen Auf-

lösung als mit einer medikamentös beeinflussten Lyse zu rechnen. Auch bei Fall 10 ist eine spontane Heilung nicht auszuschliessen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam neben HESS auch SAKAGUCHI et al. (41) Letztere sind im Übrigen auch der Ansicht, dass P. nur im Anfangsstadium der Athero-Sklerose wirksam ist. Darüber hinaus stellten sie eine Wirkung von P. nur in den distalen Extremitäten-Ab-schnitten fest. Im gleichen Sinne äussern sich MISHIMA (28) und TANABE (48).

SOLDATI et al. (44), die von guten Behandlungsergebnissen mit P. berichten, sind der Ansicht dass: "Die klinische Wirkung von P. mehr vom Einfluss auf den kollateralen Kreislauf und die Mikro-zirkulation abhängt, nicht so sehr von seiner Wirkung auf die grossen atherosklerotisch verengten Gefässe."

Sehr negativ sind unsere Ergebnisse mit P. in Fall 12 (F.W.) und Fall 6 (L.K.).

Trotz der relativ günstigen Prognose bei der kurzen Anamnese des Gefässleidens (F.W.), konnte durch P.-Therapie kein Erfolg ver-zeichnet werden. Im Gegenteil zeigte das abschliessende Angio-gramm eine Ausdehnung der Stenose über das ganze Gefäss.

Im Fall 6 kam es trotz systematisch durchgeführter P.-Behandlung über 4 Monate von 1500 mg/ die zu zweimaligen Cerebral-Gefäss-Thrombosen mit letalem Ausgang.

Da Pyridinolcarbamat gerade bei der Entstehung der Atherosklerose einen prophylaktischen und therapeutischen Einfluss ausüben soll, (42) sprechen diese beiden Ergebnisse zusammen mit den acht nicht ge-besserten Fällen gegen eine solche Annahme.

Weitere klinische Untersuchungen werden folgen müssen, um defini-tive Aussagen über die Einsatzmöglichkeiten des Präparates heraus-zuarbeiten. Vielleicht leistet es etwas bei leichten Fällen bzw. als Prophylaktikum oder im Bereich der Mikrozirkulation bzw. Mikrothrom-bose. Bei unseren 12 Fällen von manifester obliterierender Arterio-pathie mit objektivierten thromboembolischen Prozessen konnte der Nachweis einer auf P. zurückzuführenden positiven therapeutischen Wirkung auf das Blutgerinnungssystem oder den thromboembolischen lokalen oder allgemeinen Prozess nicht erbracht werden.

E Zusammenfassung

Anhand von 12 Patienten mit obliterierenden Gefässerkrankungen der unteren Extremitäten wurde ein neues Präparat (Pyridinolcarbamat) hinsichtlich seines Einflusses auf Blutgerinnung und Fibrinolyse untersucht. Folgende acht Tests wurden angewendet:

1. Thromboplastinzeit mod. nach QUICK-LEHMANN (Quick)
2. Partielle Thromboplastinzeit (PTT)
3. Recalcifizierungszeit nach HOWELL
4. Plasma-Thrombin-Gerinnungszeit (Thrombinzeit)
5. Fibrinogen gravimetrisch nach GRAM
6. Spontan-Fibrinolyse (Clot-lysis-time nach FEARNLEY)
7. Standard-Fibrin-Papier-Lyse nach GOOSSENS
8. TEG nach HARTERT

Durch ein Angiogramm vor und nach jeder Behandlung wurden die Ergebnisse objektiviert.

Klinisch wurde bei 2 Patienten eine Verschlechterung des Gefäßgeschehens festgestellt, bei zweien eine Besserung in Form einer Lyse der Thromben, wobei auch einige der Tests sich im positiven Sinne veränderten. Ob es sich um eine Spontanlyse oder medikamentös bedingte Auflösung der Thromben handelte konnte nicht mit Sicherheit geklärt werden.

Als Ergebnis lässt sich sagen, dass Pyridinolcarbamat keine signifikante Wirkung auf Blutgerinnung und Thrombolyse hat.

Literaturverzeichnis

- 1 BATTILANA, G., R. AGUSTI, A. MARTINEZ, O. GRUNFELD U. R. ABUGATTAS
"Doppelt-Blindversuch mit Pyridinolcarbamat bei der Angina
pectoris" und
- 2 BRONSTEIN, J., J. C. GALEANO, und J. L. SOUTRIC
"Pyridinolcarbamat bei Patienten mit Atherosklerose"
Atherogenese, Verhandlungsbericht vom 1. Internationalen Sym-
posion über Atherogenese, Thrombogenese und Pyridinolcarbamat-
Behandlung
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 3 DEUTSCH, E.
"Fortschritte der fibrinolytischen Therapie"
Blut 2, 472 (1961)
- 4 EGLI, H., und KLENSCH, H.
"Zur Fibrinolyse- und Kreislaufwirkung der Nikotinsäure unter
besonderer Berücksichtigung ihrer therapeutischen Anwendbarkeit"
Med. Welt 12, 2108-2113 (1961)
- 5 FISCHBACHER, W.
"Beitrag zur fibrinolytischen Therapie mit Streptokinase und
Fibrinolysin"
Thromb. diath. haem. 6, 547 (1961)
- 6 FUKUI, K.
"Pyridinolcarbamat bei der Hemiplegie"
Verhandlungsbericht vom 1. Internat. Symposion usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 7 GOOSSENS, N.
"Standardisierte Fibrinolysebestimmung"
Med. Welt 21, 1816-1819 (1970)
- 8 GOOSSENS, N.
"Die tierexperimentelle Prüfung thromboembolieverhütender
Mittel mit dem Myotoxin-Thrombokinase-Test (MTT)"
1. Internat. Tagung Thrombose-Embolie Basel 1954
Benno Schwabe, Basel 1955 S. 370
- 9 GOOSSENS, N. und H. GASTPAR
"Antikoagulantienfibel" Blutgerinnung und Praxis der
Antikoagulantien-Therapie
München: Lehmann-Verlag 1957

- 10 GOOSSENS, N.
"Über Fibrinolyseaktivierung in vitro und in vivo durch
Nikotinsäure, Heparin und deren Mischungen"
Med. Welt 18, 899-903 (1967)
- 11 GOTO, Y. und H. NAKAMURA
"in-vivo-Versuche über den Einfluss von Pyridinolcarbamat
auf Plasmalipide und Glucose"
Verhandlungsbericht vom 1. Internat. Symposion usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 12 GOTTLÖB, R. und G. BLÜMEL
"Der Einfluss der vier Thrombenalter auf die Lysierbarkeit
mit Streptokinase"
Med. Welt: 19, 2627-2643 (1968)
- 13 D. HAAN und V. TILSNER
"Fibrinolyse-Therapie von Thrombosen und Embolien"
Münch. med. Wschr. 107, 638-644 (1965)
- 14 HENRY, R. L.
"Thrombogenese und Thrombolyse in der Mesenterialvene der
Ratte" und
- 15 HENRY, R. L.
"Die Wirkung von Pyridinolcarbamat auf Blutgerinnungsfaktoren"
Verhandlungsbericht vom 1. Internat. Symposion usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 16 HESS, H.
"Neue Überlegungen der Prophylaxe obliterierender Angio-
pathien"
Fachr. d. Med. 88, 923-928 (1970)
- 17 HESS, H. und N. GOOSSENS
"Thrombolytische Therapie bei akutem Ischämiesyndrom an den
Gliedmassen"
Med. Klin. 60, 1208-1212 (1965)
- 18 HESS, H.
"Die Antikoagulantien- und Fibrinolyse-Behandlung bei arteri-
ellen Gefäßverschlüssen"
Therapiewoche 17, 1617-1621 (1967)

- 19 JÜRGENS, J.
"Therapeutische Fibrinolyse: Untersuchungen zur Wirksamkeit von Streptokinase und Actase in vitro und in vivo"
Klin. Wschr. 42, 534-546 (1964)
- 20 KAMIYA, K.
"Klinische Ergebnisse mit Pyridinolcarbamate"
und
- 21 KANAYA, H. und HORIE, Y.
"Der Einfluss von Pyridinolcarbamate auf den Verlauf von zerebral-vaskulären Erkrankungen"
und
- 22 KANAZAWA, T.
"Pyridinolcarbamate bei der Angina Pectoris"
und
- 23 KANEKO, Z., J. SHIRAISHI, H. OMIZO und T. UESHIMA
"Der Einfluss von Pyridinolcarbamate auf die zerebrale Durchblutung beim Menschen"
und
- 24 KOKUBU, T.
"Pyridinolcarbamate bei Patienten mit Aortitis"
Verhandlungsbericht vom 1. Internat. Symposion usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 25 LUND, F., L. HELLSTRÖM and P. FRISCH in: C. SHIMAMOTO and F. NUMANO
Atherogenesis, Excerpta medica Found, Amsterdam 1969 S. 181-193
- 26 MARTIN, M.
"Zur Antikoagulantien-Behandlung nach längerdauernder Infusion mit Streptokinase"
Herz/Kreislauf 2, 8-17, (1970)
- 27 MARX, R.
"Wirkungsweise der Fibrinolytika und Antifibrinolytika"
V. Hamburger Symposion Blutgerinnung: Experimentelle und therapeutische Fibrinolyse
F. K. Schattauer, Stuttgart 1962 S. 27
- 28 MISHIMA, Y.
"Effect of Anginin on chronic arterial occlusion"
Secound Symposium on effect of Anginin (Pyridinolcarbamate)

- on peripheral vascular diseases
Tokyo, Febr.25 (1967) S.63-66
- 29 MIYAO,S.
"Der Einfluss von Pyridinolcarbamat auf die zerebrale Durch-
blutung bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen"
und
- 30 MIZUNO,Y.
"Pyridinolcarbamat bei Koronarerkrankungen"
und
- 31 MIZUKAWA,T., und I.AZUMA
"Die Wirkung von Pyridinolcarbamat auf Augeninnendruck und
auf die Kammerwasserströmung"
und
- 32 MURASE,H.,T.ODAKURA,K.TAKEUCHT,H.YAMAZAKI,Tasuo SHIMAMOTO
Takio SHIMAMOTO
"Pyridinolcarbamat bei zentralen Durchblutungsstörungen"
und
- 33 MUSINI,A.
"Klinische Prüfung von Pyridinolcarbamat bei thrombo-
hämorrhagischen Erkrankungen des Auges"
und
- 34 NARITA,M.
"Pyridinolcarbamat beim leprösen Ulcus der Fussohle"
und
- 35 OFFRET,G.,Y.POULIQUEN und C.GUYOT
"Pyridinolcarbamat bei vaskulär bedingten Erkrankungen des
Auges"
Verhandlungsbericht vom 1.Internat.Symposion usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 36 OHLER,W.G.A.
"Anwendungsgrenzen und Gefahren fibrinolytischer Therapie
mit Streptokinase"
Mes.Klin. 59,61-64 (1964)
- 37 OHLER,W.G.A.
"Antikoagulantien-Behandlung nach thrombolytischer Therapie"
Med.Klin.61,140-142 (1966)

- 38 de OLIVEIRA J.M.
"Pyridinolcarbamate bei der experimentellen Atherosklerose"
Verhandlungsbericht vom 1.Internat.Symposium usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 39 PERLICK, E.
"Antikoagulantien"
VEB Georg Thieme, Leipzig 1964
- 40 PICK, R.
"Pyridinolcarbamate bei der experimentellen Atherosklerose
von Hähnchen"
Verhandlungsbericht vom 1.Internat.Symposium usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 41 SAKAGUCHI, S., K. ISHITOBI, H. FUKAMI and K. YAMADA
"Experience in administration of Anginin for peripheral
vascular diseases"
The second Symposium on effect of Anginin on peripheral
vascular diseases
Tokyo, 25. Febr. 1967 S. 21-26
- 42 SHIMAMOTO, T.
"Untersuchungen über die Entstehung der Atherosklerose und
Thrombose und die Wirkung von Pyridinolcarbamate"
Verhandlungsbericht vom 1.Internat.Symposium usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 43 SHIMAMOTO, T.
"An anti-atherosclerotic, Pyridinolcarbamate - a microcircula-
tory aspect of atherogenesis and thrombogenesis"
Asian med. 10, 425-440 (1967)
- 44 SOLDATI, L. de, C. M. CASTRO, H. GRILLI, und J. REUSSI
"Die Wirkung von Pyridinolcarbamate auf die arterielle Zirku-
lation von Blutgerinnung bei Patienten mit Atherosclerosis
obliterans"
Verhandlungsbericht vom 1.Internat.Symposium usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 45 STACHER, A. und J. BÜHNEL
"Vergleichende Untersuchungen zwischen Streptokinaseresistenz-
test und einem thrombelastographischen Streptokinasetoleranz-
test"
Schweiz. med. Wschr. 91, 1143 (1961)

- 46 STAMM, H.
"Einführung in das Problem der therapeutischen Fibrinolyse"
Dtsch. med. Wschr. 87, 2328 (1962)
- 47 TAKAKU, I., N. KIRISAWA und M. CHIBA
"Pyridinolcarbamat bei der diabetischen Netzhauterkrankung"
Verhandl. vom 1. Internat. Symposion usw. Tokio 1969
- 48 TANABE, T. M. TAKAGI, K. KATO and S. WATANABE
"Evaluation of Pyridinolcarbamat Anginin for arterial and
venous diseases"
The secound Symposion on effect etc.
Tokyo 25. Febr. 1967 S. 7-12
- 49 TASHIRO, T.
"Pyridinolcarbamat bei arteriellen Verschlusskrankheiten"
und
- 50 TRELLES, J. O.
"Pyridinolcarbamat bei zerebraler Atherosklerose und bei
akuten zentralen Gefäßverschlüssen"
und
- 51 URABE, M.
"Pyridinolcarbamat-Behandlung bei Gefäßverschlüssen der
Extremitäten"
und
- 52 WILLOUGHBY, D. A., A. W. LYKKE und G. B. RYAN
"Die entzündungshemmende Eigenschaft von Pyridinolcarbamat"
Verhandlungsbericht vom 1. Internat. Symposion usw.
Tokio, 19.-22. Mai 1969
- 53 ZOLLNER, R.
Inaug. Diss. im Druck

Herrn Prof. Dr. N. GOOSSENS danke ich für
die Überlassung des Themas und für die tat-
kräftige Hilfe bei der Gestaltung dieser
Arbeit.

Lebenslauf

Am 15.9.1941 wurde ich als Sohn des Dipl.Ing. Karl-Heinz Meyer und seiner Ehefrau Elsbeth, geb. Röttle, in Freiburg im Breisgau geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Buchenbach bei Freiburg und Freiburg trat ich 1953 in das humanistische Berthold-Gymnasium in Freiburg ein, in dem ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Schulende schloss ich eine zweijährige Militärdienstzeit bei der Gebirgsdivision der Bundeswehr an.

Im Anschluss daran begann ich im Sommer-Semester 1964 in München mit dem Studium der Zahnheilkunde. Im WS 66/67 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung (Physikum) ab. Die zahnärztliche Prüfung bestand ich am 12.12.69, am 23.12.69 erhielt ich die zahnärztliche Approbation.

Seit Mai 1970 bin ich als Assistenz-Zahnarzt tätig.

